Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Würzburg.
(Vorstand: Professor Dr. F. v. Bruchhausen.)

Studien in der Berberinreihe

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Philosophischen Fakultät

der

Bayer. Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Werner Seufert
aus Schwenningen am Neckar

1936

Dissertationsdruckerei und Verlag Konrad Triltsch, Würzburg.

Referent:
Professor Dr. v. Bruchhausen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung:
27. Mai 1936.

Meinen lieben Eltern!

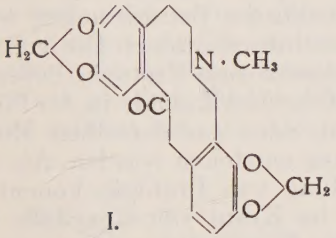
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549803_0140

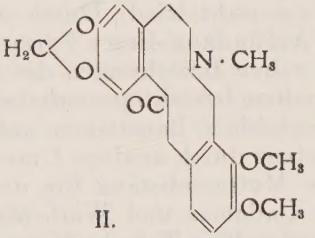
Durch eine Arbeit von v. Bruchhausen und Bersch [1]) konnten zum erstenmal weitgehend gesicherte Konstitutionsformeln von Chelidonin, Homochelidonin, Sanguinarin und Chelerythrin aufgestellt werden. Bei ihrer Beweisführung konnten die genannten Autoren außer ihren eigenen Forschungsergebnissen auch die schon vorliegenden reichhaltigen Untersuchungsresultate von Gadamer[2]) und seinen Mitarbeitern Dieterle[3]), Winterfeld[4]), Stichel[5]) und Theißen[6]) und besonders Kling[7]) und Schwarz[8]) verwerten. Durch diese Arbeiten Gadamers und seiner Mitarbeiter waren folgende wesentliche Tatsachen bekannt. Die Alkaloide des Schöllkrauts, Chelidonium majus, zerfallen in 3 Gruppen:

1. Protopin $C_{20}H_{19}O_5N$ und Allokryptopin $C_{21}H_{23}O_5N$,
2. Chelidonin $C_{20}H_{19}O_5N$ und Homochelidonin $C_{21}H_{23}O_5N$,
3. Sanguinarin $C_{20}H_{13}O_4N$ und Chelerythrin $C_{21}H_{17}O_4N$.

Die Alkaloide der ersten Gruppe sind schon länger in ihrer Konstitution aufgeklärt, das Protopin (I) durch Arbeiten von Dankwort[9]) und Perkin[10]) und v. Bruchhausen[11]), das Allokryptopin (II) durch die Arbeiten von Gadamer und Legerlotz[12]).



I.



II.

Es handelt sich dabei um Zehnerringbasen, die sich insofern voneinander unterscheiden, als eine Dioxymethylengruppe des Protopins beim Allokryptopin durch zwei Methoxylgruppen ersetzt ist.

Die Basen der zweiten Gruppe besitzen dieselbe Summenformel wie die Basen der ersten Gruppe. Das Chelidonin ist also

---

[1]) Ber. **63.** 2520. (1930.)
[2]) Arch. d. Pharm. **257,** 298; **258,** 148; **262,** 249. (1924.)
[3]) Arch. d. Pharm. **262,** 257. (1924.)
[4]) Arch. d. Pharm. **262,** 452, 489 (1924.)
[5]) Arch. d. Pharm. **262.** 488. (1924.)
[6]) Arch. d. Pharm. **262.** 578. (1924.)
[7]) Dissert. Marburg 1927.
[8]) Dissert. Marburg 1928.
[9]) Arch. d. Pharm. **250,** 590. (1912.)
[10]) Journ. chem. Soc. **109,** 815; **113,** 492. (1916.)
[11]) Arch. d. Pharm. **260, 97,** (1922.)
[12]) Arch. d. Pharm. **258,** 148. (1920.)

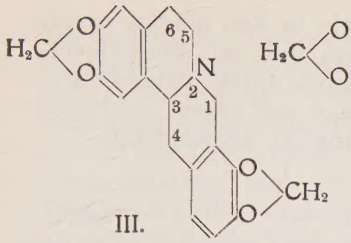
dem Protopin und das Homochelidonin dem Allokryptopin isomer. Chelidonin und Homochelidonin unterscheiden sich ebenso wie Protopin und Allokryptopin durch den Ersatz der einen Dioxymethylengruppe im Chelidonin durch zwei Methoxylgruppen im Homochelidonin. Man konnte demnach einen nahen Zusammenhang zwischen den beiden Alkaloidpaaren der ersten und zweiten Gruppe vermuten.

In der Gruppe 3 finden sich zwei quartäre Basen, die sich wie in den beiden ersten Gruppen nur durch den Ersatz der Dioxymethylengruppe durch 2 Methoxylgruppen unterscheiden. Durch die Arbeiten von Gadamer konnten die nahen Beziehungen des Alkaloidpaares dieser Gruppe zu den Basen der zweiten Gruppe aufgedeckt werden, denn durch den Entzug von 4 Wasserstoffatomen und 1 Mol Wasser läßt sich das Chelidonin in Sanguinarin und das Homochelidonin in Chelerythrin umwandeln.

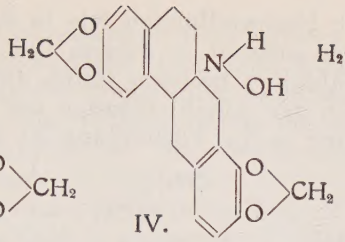
Damit war der Zusammenhang der 4 letzten Alkaloide durch die Arbeiten Gadamers und Mitarbeiter weitgehend geklärt. Dagegen fehlte der Anschluß an die beiden ersten, Protopin und Allokryptopin. Diese Lücke wurde nun durch die Arbeit von v. Bruchhausen und Bersch ausgefüllt. Durch ein gründliches Studium des Ergebnisses des Hofmannschen Abbaus und der Chlorkohlensäureestersprengung kamen diese Autoren zur Ablehnung der von Gadamer und Schwarz aufgestellten Formel und gelangten zu einer neuen Formel, die den Resultaten des Abbaus und der möglichen Überführung von Chelidonin in Sanguinarin voll und ganz gerecht wird. Durch phylogenetische Betrachtungen wurde die Auffindung dieser Formel wesentlich erleichtert. Die vermuteten nahen Beziehungen des Chelidonins zum Protopin ließen die Annahme berechtigt erscheinen, daß beide Alkaloide in der Pflanze aus gleichen Bausteinen aufgebaut, oder aus derselben Muttersubstanz durch analoge Umwandlung entstehen würden. Als mögliche Muttersubstanz für die Bildung von Protopin kommt das von Gadamer und Wachsmuth [13]) im Kraut von Corydalis cava aufgefundene Tetrahydrocoptisin in Frage. Nimmt man eine intermediäre Wasseranlagerung an die Base III am Stickstoffatom an (IV), so kann durch Verschiebung der Hydroxylgruppe vom Stickstoffatom an ein benachbartes Kohlenstoffatom aus dem Tetrahydrocoptisin ein Dihydro-Nor-Protopin entstehen (V). Eine ähnliche Reaktion wird von der Pflanze bei der Bildung von Gärungsamylalkohol aus Leuzin mit Hilfe der Aminoacidase durchgeführt. Durch Einwirkung von Formaldehyd auf das Dihydro-Nor-Protopin (V) könnte das Methanolamin (VI) gebildet werden. Durch intramolekulare Oxydation und Reduktion kann dieses Methanolamin dann in Protopin (VII) übergehen.

---

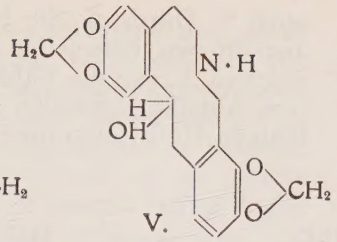
[13]) Dissert. Marburg 1925.



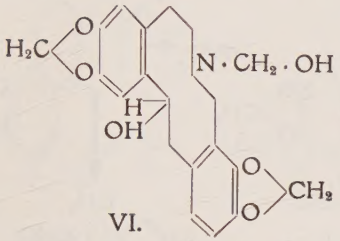
III.



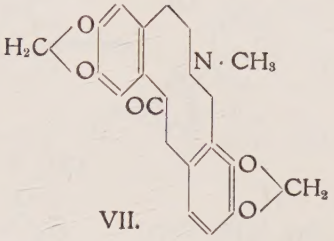
IV.



V.



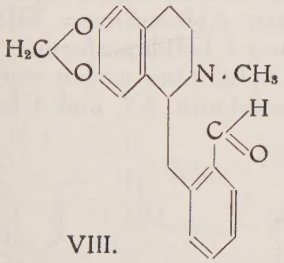
VI.



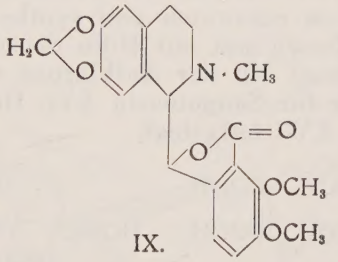
VII.

Die Annahme einer solchen Reaktion ist nicht von der Hand zu weisen, da eine gleiche Stickstoffmethylierung von Scita [14]) mit Formaldehyd und katalytisch erregtem Wasserstoff bei sekundären Aminen durchgeführt wurde.

Bei dieser hypothetischen Bildung von Protopin aus Tetrahydrocoptisin wurde eine Verschiebung der Hydroxylgruppe vom Stickstoffatom an das Kohlenstoffatom 3 angenommen. Es gibt aber noch zwei weitere Möglichkeiten der Wanderung der Hydroxylgruppe, nämlich an den Kohlenstoff 1 und 5. Bei einer Verschiebung der Hydroxylgruppe an das Kohlenstoffatom 1 würde bei einer gleichen Reaktionsfolge, wie sie zur Bildung des Protopins geführt hat, ein Aldehyd von der Formel VIII entstehen.



VIII.



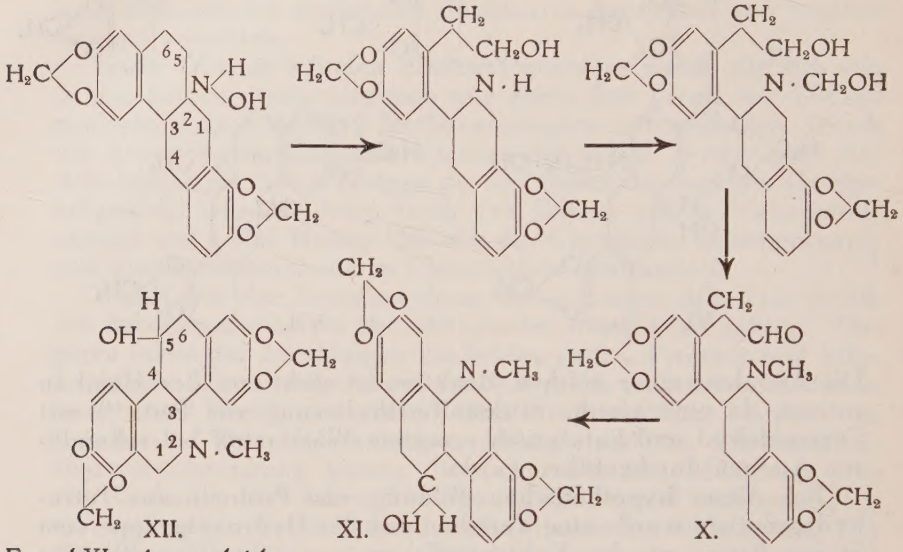
IX.

Durch Oxydation und Dehydrierung kann man sich aus dieser Aldehydbase leicht die Bildung der Alkaloide vom Typus des Narkotins und Hydrastins IX erklären. Auch diese Basen sind in den Pflanzen der Familie der Papaveraceen zu finden.

Als dritte Möglichkeit bleibt schließlich noch die Wanderung der Hydroxylgruppe vom Stickstoffatom nach dem Kohlenstoff-

[14]) Ber. **62.** 1142. (1929.)

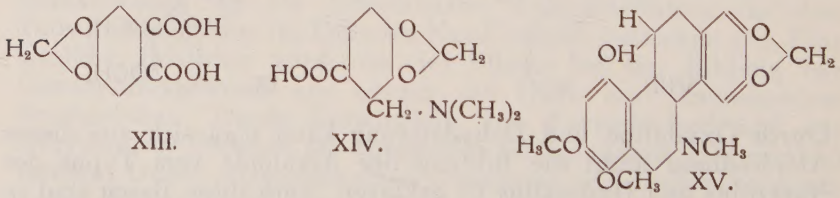
atom 5. Durch gleiche Umwandlungen wie in den beiden zuerst angeführten Beispielen entsteht in diesem Fall ein Phenylacetaldehyd X, der die Fähigkeit besitzen sollte, durch intramolekulare Aldolkondensation der Aldehydgruppe mit einer reaktionsfähigen Methylengruppe in die Verbindung XI überzugehen.



XII. XI. X.

Formel XI anders geschrieben.

Diese Formel ist nun der vollkommene Ausdruck des Chelidonins, denn die Ergebnisse des Hofmannschen Abbaus, die Erscheinungen bei der Dehydrierung mit Merkuriacetat unter Übergang in das quartäre Sanguinarin und die Entstehung der von Schwarz aufgefundenen und von v. Bruchhausen und Bersch in ihrer Konstitution erkannten und synthetisierten Abbausäuren XIII und XIV lassen sich mit Hilfe dieser neuen Chelidoninformel leicht erklären. Mit der Aufklärung des Chelidonins waren auch die Bilder für Sanguinarin XVI, Homochelidonin XV und Chelerythrin XVII festgelegt.

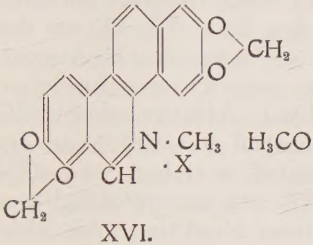


XIII. XIV. XV.

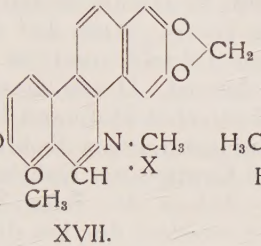
Diese Chelidoninformel und damit die entsprechenden Homochelidonin-, Sanguinarin- und Chelerythrinformeln wurden durch Arbeiten von Späth und Kuffner [15]) erhärtet, die durch Zinkstaub-

[15]) Ber. 64, 370, 1123 und 2034. (1931.)

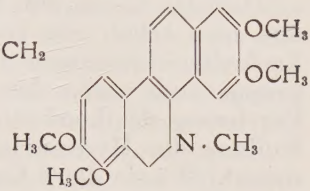
destillation das Grundskelett des Chelidonins fassen und durch Synthese beweisen konnten. Es gelang ihnen, einen weiteren Beweis zu liefern für den konstitutionellen Zusammenhang zwischen Sanguinarin und Chelerythrin, indem sie beide Basen durch Verseifen der Dioxymethylen- bzw. Methoxylgruppen in dasselbe Tetraoxy- und nach erschöpfender Methylierung in die gleiche Verbindung der Formel XVIII überführen konnten. Damit dürfte die Chelidoninformel als einwandfrei richtig erwiesen sein.



XVI.

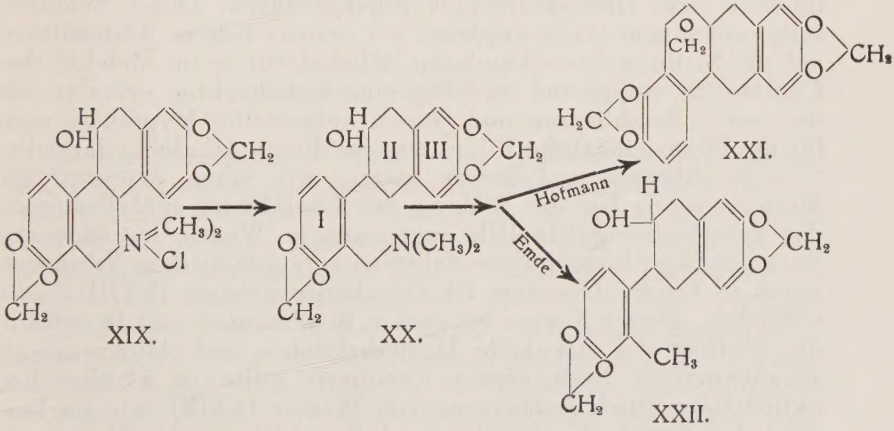


XVII.



XVIII.

Nur eine einzige Stelle dieser Formel ist noch nicht durch nachträgliche Synthese erwiesen und sichergestellt, nämlich die Stellung der sekundären Alkoholgruppe. Diese Gruppe könnte nach den Ergebnissen des Hofmannschen Abbaus, der Spaltung mit Chlorkohlensäureester und der Überführung von Chelidonin in Sanguinarin ebensogut die Stellung 6 (XII) wie die Stellung 5 innehaben. Außer den bereits erörterten phylogenetischen Betrachtungen sprechen gegen eine Stellung der Hydroxylgruppe am Kohlenstoff 6 die Ergebnisse der Arbeit von Kling. Unterwirft man das Chelidonin einem Abbau nach Emde, so gelingt es, die Hydroxylgruppe im Molekül zu erhalten (XX), Bei erneutem Hofmannschen Abbau gelangt man zu einem Produkt, in dem die Hydroxylgruppe nicht mehr nachweisbar ist.



XIX. XX. XXI. XXII.

Da ein Hofmannscher Abbau bei Benzylaminen im allgemeinen nicht möglich ist und nur dann leicht eintritt, wenn eine Hydroxyl-

gruppe eine Abspaltung von Wasser unter Bildung eines sauerstoffhaltigen Fünf- oder Sechsringes ermöglicht, so darf man in der Formel XX den positiven Verlauf des Hofmannschen Abbaus so deuten, daß die Hydroxylgruppe am Ring 2 den Eintritt des Abbaus hervorruft. Es entsteht also ein neuer sauerstoffhaltiger Sechsring XXI, in dem natürlicherweise die ursprünglich vorhandene Hydroxylgruppe nicht mehr nachweisbar ist, da der Sauerstoff nunmehr ätherartig im Molekül gebunden ist.

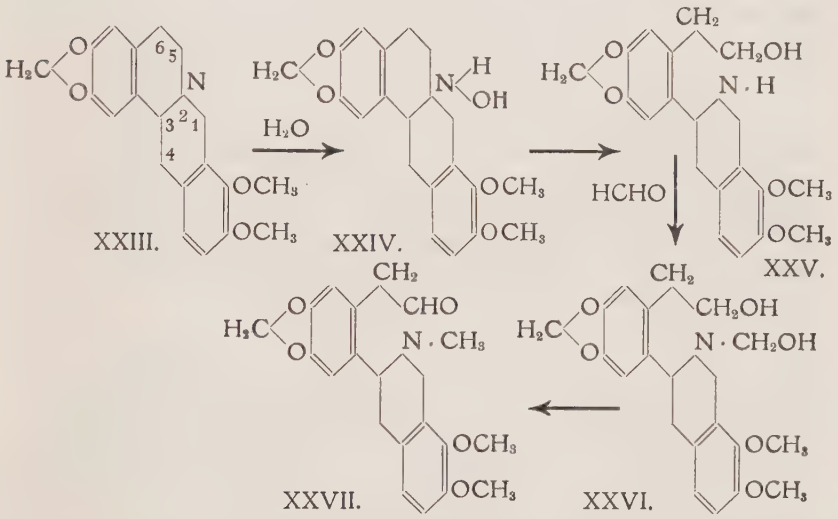
Dagegen lassen sich Benzylamine nach Emde normal abbauen und man erhält ein Toluol. Auch bei der Base XX führte der Emdeabbau zu einem Toluolderivat, in welchem die Hydroxylgruppe noch vorhanden ist. Durch diese von Kling gefundenen Ergebnisse des kombinierten Hofmann-Emde-Abbaus scheint die Stellung der Hydroxylgruppe am Kohlenstoff 5 weitgehend gesichert. Würde diese Gruppe am Kohlenstoff 6 stehen, so müßte beim Hofmannschen Abbau der Base XX ein sauerstoffhaltiger Siebenerring gebildet werden, der bei dieser Reaktion noch nicht aufgefunden wurde und außerordentlich unwahrscheinlich ist. Andererseits ist das Fehlen von Analogien nicht als zwingender Beweis anzusehen. Daher wäre eine Stellung am Kohlenstoff 6 immerhin noch denkbar. Erpenbeck [16]) hatte, um diese Unsicherheit in der Chelidoninformel zu beseitigen, im hiesigen Institut versucht, durch einen abgeänderten Abbau des Chelidonins die Stellung der Hydroxylgruppe zu ermitteln. Auf diese Untersuchungen, die nicht zum Ziele führten, soll hier nicht näher eingegangen werden. Sie sollen hier nur aus dem Grund Erwähnung finden, weil aus ihnen ziemlich klar hervorgeht, daß die Abbaureaktionen kaum dazu angetan sind, eine Klärung in dieser Frage zu bringen. Einen endgültigen Beweis kann daher nur die Synthese des Chelidonins oder Homochelidonins erbringen.

Es wurde mir nun die Aufgabe gestellt, die Synthese des Chelidonins bzw. Homochelidonins durchzuführen. Diese Synthese sollte auf einem Wege erfolgen, der erstens sichere Rückschlüsse auf die Stellung der sekundären Alkoholgruppe im Molekül des Chelidonins zuließ und zweitens eine Entscheidung erlaubte, ob die von v. Bruchhausen und Bersch aufgestellte Hypothese eine für die Pflanze mögliche Bildungsweise dieser Alkaloide darstellt.

v. Bruchhausen und Bersch hatten, wie schon erwähnt, als Muttersubstanz für die Bildung des Chelidonins und Protopins das Tetrahydrocoptisin (III) angenommen. Wegen der schweren Zugänglichkeit kommt diese Substanz zu synthetischen Versuchen kaum in Frage. Dagegen ist Tetrahydroberberin (XXIII) leicht erhältlich. Dieser Körper ist nach v. Bruchhausen und Bersch für die Bildung der Alkaloide Homochelidonin und Allokryptopin verantwortlich. Nach diesen Forschern sollte in gleicher Reaktionsfolge durch Anlagerung von Wasser (XXIV), wie im Beispiel des Tetrahydrocoptisins, und Verschiebung der Hydroxyl-

[16]) Dissert. Würzburg 1933.

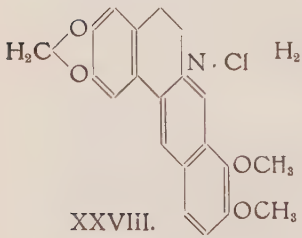
gruppe vom Stickstoffatom an das Kohlenstoffatom 5 (XXV) ein Körper entstehen, der durch Formaldehyd in das Methanolamin (XXVI) übergeführt werden kann. Aus diesem sollte dann der Aldehyd XXVII entstehen. Durch intramolekulare Aldolkondensation des Aldehyds (XXVII) müßte das Homochelidonin gebildet werden, das allerdings inaktiv ist. Eine Verwirklichung dieser angenommenen Reaktionsfolge wird bis zum Aldehyd (XXVII) kaum möglich sein, da es bisher noch nicht gelungen ist, solche Umsetzungen in vitro zu erhalten. Für die Pflanze aber, die über ein kompliziertes System von Enzymen verfügt, scheint die Bildung des Aldehyds (XXVII) aus Tetrahydroberberin nicht unwahrscheinlich. Dagegen sollte es möglich sein, den Aldehyd (XXVII) synthetisch aufzubauen und durch Einwirkung von Reagentien, die eine Aldolkondensation begünstigen, in inaktives Homochelidonin überzuführen. Die Darstellung des Aldehyds war somit die erste Aufgabe.



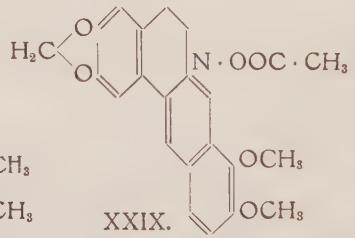
Als Ausgangsmaterial diente das käufliche Berberinchlorid (XXVIII). Dieses läßt sich nach älteren Literaturangaben verhältnismäßig leicht mit Zink und Schwefelsäure in Tetrahydroberberin überführen. In einer neueren Arbeit von Awe [17]) wird als Reduktionsmittel amalgamiertes Zink [18]) in starker Essigsäure angewandt. Die Reduktion soll hiermit schneller verlaufen und bessere Ausbeuten liefern. In dieser Arbeit wird darauf hingewiesen, daß die Anwendung der katalytischen Hydrierung keine guten Ergebnisse liefert. v. Bruchhausen und Bersch fanden nun bereits vor einigen Jahren — diese Darstellungsmethode ist noch nicht

[17]) Ber. **67.** 836. (1934.)
[18]) Clemmensen, Ber. **46.** 1838. (1914.)

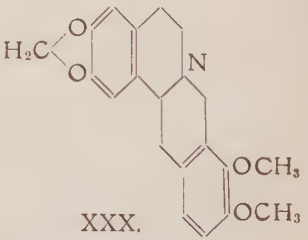
veröffentlicht — daß sich Berberin in kurzer Zeit quantitativ durch katalytische Reduktion mit Platinoxyd — Eisessig in Tetrahydroberberin überführen läßt. Die katalytische Reduktion hat bei früheren Bearbeitern deshalb nicht zum Ziel geführt, weil sie Berberinchlorid oder Berberinsulfat anwandten, die infolge ihrer äußerst geringen Löslichkeit dem Katalysator nur wenig Angriffsmöglichkeiten bieten. Man muß daher das Berberinchlorid zunächst in das leichter lösliche Berberinacetat überführen. Diese Umwandlung geht über das Zwischenprodukt Acetonberberin [19]) in bequemer Weise vor sich. Löst man Berberinchlorid in Aceton und Wasser und versetzt die Lösung mit Natronlauge, so scheidet sich das Acetonberberin in öliger, bald aber kristallin werdender Fällung fast quantitativ ab. Dieses Acetonberberin ist zwar schon lange bekannt, in seiner Konstitution aber noch nicht sicher aufgeklärt. Für uns ist jedenfalls die Tatsache von großer Bedeutung, daß sich aus dem Acetonberberin beim Behandeln mit Säuren das entsprechende Salz bildet, unter gleichzeitiger Abspaltung von Aceton. So erhält man aus Acetonberberin und Eisessig Berberinacetat (XXIX). Die katalytische Hydrierung des Acetats in 40—50%iger Essigsäure führt dann glatt innerhalb 2 Stunden zum Tetrahydroberberin (XXX). Dieses läßt sich leicht in sein Jodmethylat überführen (XXXI). Nach Pyman [20]) kann der Hofmannsche Abbau des entstandenen Jodmethylats so geleitet werden, daß in der Hauptsache ein Körper mit einer Vinylseitenkette (XXXII) gebildet wird. Die Überführung des Körpers XXXII in den gewünschten Aldehyd erscheint zunächst auf zwei Wegen möglich. Durch Einwirkung von Perbenzoesäure sollte die Vinylseitenkette in ein Aethylenoxyd überführbar sein.



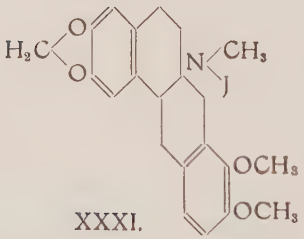
XXVIII.



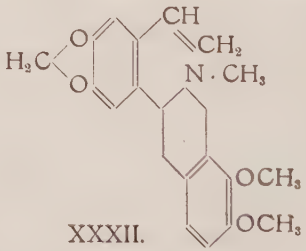
XXIX.



XXX.



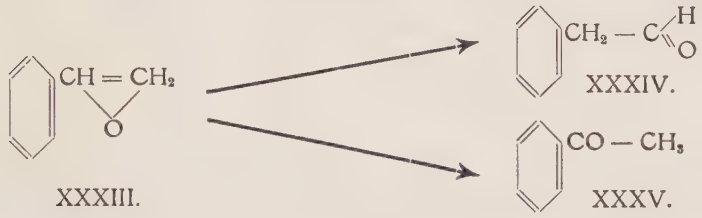
XXXI.



XXXII.

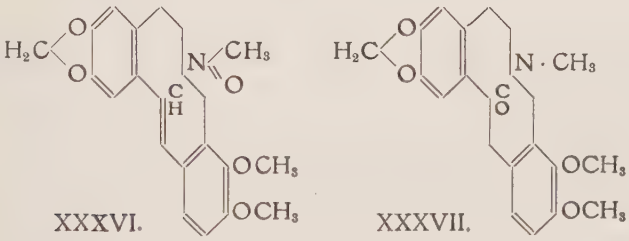
[19]) Arch. d. Pharm. 1890. 607.
[20]) Journ. of the Chem. Soc. 103. 817. (1913.)

Substituierte Aethylenoxyde lassen sich leicht unter Einwirkung verdünnter Säuren in die entsprechenden isomeren Aldehyde und Ketone umlagern. So geht Styroloxyd (XXXIII) in der Hauptsache in Phenylacetaldehyd (XXXIV) und nur in recht geringer Menge in Acetophenon (XXXV) über.



XXXIII. XXXIV. XXXV.

Eine Anwendung dieser Methode kommt aber nur bedingt in Frage, da die Einwirkung von Perbenzoesäure, wie Perkin [21]) als erster am Beispiel des Anhydrotetrahydromethylberberin zeigen konnte, nicht zur Bildung eines Aethylenoxyds führt. Es entsteht vielmehr ein Aminoxyd.

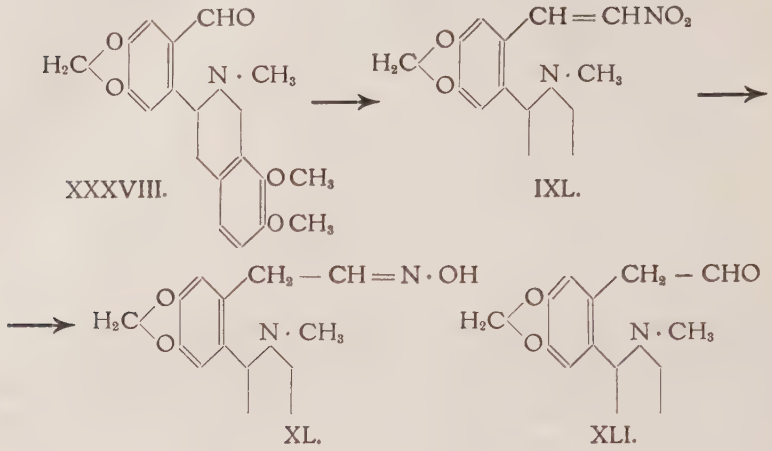


XXXVI. XXXVII.

Allerdings besteht die Möglichkeit, daß sich das gebildete Aminoxyd durch Behandeln mit Eisessig und konzentrierter Salzsäure in den gewünschten Aldehyd umlagert, wie es Perkin gelang, aus dem Aminoxyd (XXXVI) das Keton (XXXVII) darzustellen. Versuche dieser Art sind bereits von v. Bruchhausen und Bersch unternommen worden, doch entstand bei der Umwandlung des Aminoxyds mit Eisessig-Salzsäure ein Produkt, das zwar durch Ammoniak fällbar war, aber in seinen Eigenschaften nicht dem erwarteten Körper entsprach. Dieser Weg scheint demnach ungangbar zu sein. Es wurde daher die zweite Möglichkeit von der Vinylseitenkettenbase XXXII zum Aldehyd zu kommen, näher untersucht. Der in Frage kommende Weg soll hier kurz formelmäßig erörtert werden. Die Vinylseitenkettenbase XXXII sollte mit Ozon oxydiert und in den Aldehyd (XXXVIII) übergeführt werden. Durch Kondensation dieses Aldehyds mit Nitromethan müßte das Nitrostyrol (IXL) entstehen und durch Reduktion in das Oxim XL überführbar sein. Das Oxim sollte beim Verseifen entweder den gewünschten Aldehyd XLI ergeben oder durch

[21]) Jour. of the chem. Soc. 1926, 445.

intramolekulare Aldolkondensation gleich zum inaktiven Homochelidonin führen.

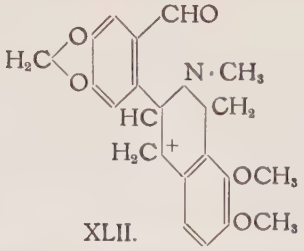


Die erste Reaktionsstufe läßt sich ohne jede Schwierigkeit durchführen. Die Vinylbase (XXXII) wird in verdünnter Phosphorsäure gelöst und etwas mehr als die berechnete Menge Ozon durchgeleitet. Nach Reduktion des gleichzeitig gebildeten Aminoxyds mit Palladiumbariumsulfat und Wasserstoff konnte durch Fällen mit Ammoniak ein Körper erhalten werden, der nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 145° schmolz und dessen Verbrennung den richtigen, für den Aldehyd (XXXVIII) berechneten Kohlenstoff-Wasserstoffwert zeigte. Eigenartigerweise gab dieser Körper aber manche für Aldehyde charakteristische Reaktionen nicht. So versagten die Farbreaktionen mit fuchsinschwefliger Säure und Hippursäure-Essigsäurehydrid nach Rodinow und Korolew [22]). Das Ausbleiben der ersteren Farbreaktion bei Alkaloiden ist früher von v. Bruchhausen und Gericke [23]) bei einem Abbaualdehyd des Oxyacanthins beobachtet worden. Das Versagen der anderen Reaktion darf wohl damit erklärt werden, daß Tetrahydroisochinolinderivate — ein solches liegt hier vor — durch Essigsäureanhydrid aufgesprengt werden. Bei dieser Aufsprengung des stickstoffhaltigen Rings sind Folgereaktionen denkbar, die die Aldehydgruppe beeinträchtigen können. Tatsächlich lag aber in der Substanz der gesuchte Aldehyd vor, denn es ließ sich ohne Schwierigkeit ein Oxim darstellen. Auch stimmten die Verbrennungsresultate gut überein. Nun sollte dieser Aldehyd XXXVIII ebenso wie der noch zu synthetisierende Phenylacetaldehyd eine intramolekulare Aldolkondensation ermöglichen,

---

[22]) Zeitschrift für angewandte Chemie 1929. 1091.
[23]) Arch. der Pharm. 269. 119. (1931.)

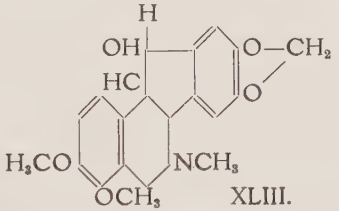
unter der Voraussetzung, daß die Methylengruppe reaktionsfähig genug ist.



XLII.

In der oben gezeigten Formel ist die als reaktionsfähig angenommene Methylengruppe mit + versehen. Die Vorstellung von der Reaktionsfähigkeit dieser Methylengruppe fußt auf folgenden bekannten Tatsachen. Im Aethylbenzol ist, wie Bergmann [24]) zeigen konnte, die Methylengruppe reaktionsfreudig genug, um mit der Carbonylgruppe des Benzophenons zu kondensieren. Auch durch die eingehenden Versuche von Freund und Mitarbeitern [25]) ist dargetan worden, daß gerade diese Stelle des Moleküls eine eigenartige Umsetzungsmöglichkeit zeigt. So kann man Dihydroberberin mit Jodmethyl an besagtem Kohlenstoffatom methylieren, worauf später noch genauer eingegangen werden soll.

Die Aussichten, den Aldehyd (XLII) durch intramolekulare Aldolkondensation in ein Produkt von der Formel XLIII überzuführen, schienen deshalb günstig zu sein. Dieses Produkt XLIII sollte sich vom Homochelidonin nur durch das Fehlen einer Methylengruppe unterscheiden.



XLIII.

Leider zeigten aber alle in dieser Richtung unternommenen Versuche keinen Erfolg. Beim Kochen mit 20%iger Salzsäure blieb der Aldehyd (XLIII) unangegriffen. Ebenso konnte keine Einwirkung durch längeres Kochen mit 40%iger Natronlauge erzielt werden. Diese Tatsache ist insofern bemerkenswert, als eine solch grobe Behandlung des Aldehyds (XLII) eigentlich eine Cannizzaro'sche Reaktion hätte bewirken sollen. Entweder ist nun unser Aldehyd keiner solchen Reaktion fähig — eine Erscheinung, wie sie beim Vanillin beobachtet worden ist — oder die Unlöslichkeit in 40% Lauge ist Schuld am Ausbleiben der Reaktion.

---

[24]) Bergmann und Weiß. Ber. **63.** 1174. (1930.)
[25]) Ann. **409.** 196. (1915).

Ein Behandeln des Aldehyds mit Natriumaethylat ließ diesen in der Kälte unangegriffen, in der Hitze trat dagegen völlige Verharzung ein.

Nach diesen negativ verlaufenen Versuchen darf man wohl zu dem Schluß kommen, daß die Methylengruppe (XLII) doch nicht so reaktionsfreudig ist, wie man angenommen hatte. Immerhin war es denkbar, daß der Phenylacetaldehyd (XLI) im Gegensatz zum Benzaldehyd (XLII) die Aldolkondensation ermöglichte. Es wurde also versucht, den vorhin kurz angeführten Weg zum Aufbau des Phenylacetaldehyds weiter zu verfolgen (XXXVIII—XLI).

Beim Behandeln des Benzaldehyds (XXXVIII) in methylalkoholischer Kalilauge mit Nitromethan [26]) scheint eine Kondensation ohne Schwierigkeiten zu dem entsprechenden Nitrostyrol stattzufinden. Wenigstens läßt die auftretende Gelbfärbung auf das Eintreten dieser Reaktion schließen. Dagegen bereitete die Aufarbeitung des Nitrostyrols Schwierigkeiten, die sich bis jetzt noch nicht beheben ließen. Die Aufarbeitung ging so vor sich, daß die gelbe Reaktionslösung mit verdünnter Schwefelsäure schwach kongosauer gemacht wurde, wobei sich Natriumsulfat abschied. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Methylalkohol befreit. Aus dem zurückbleibenden wässrigen Rückstand sollte durch Ammoniak das Nitrostyrol ohne weiteres aus seiner Salzform in Freiheit gesetzt werden können. Dies läßt sich auch durchführen, aber unerklärlicherweise löst sich der Niederschlag in einem Überschuß von Ammoniak wieder auf. Beim nachträglichen Zugeben von Säuren bis zur annähernden Neutralisation kann die Fällung regeneriert werden. Diese Tatsache ist mit den Eigenschaften, die ein normales Nitrostyrolprodukt von der Formel IXL haben sollte, nicht in Einklang zu bringen. Man muß daher annehmen, daß entweder die Kondensation mit Nitromethan zu ganz anders gearteten Körpern führt, oder daß das Nitrostyrol tatsächlich andere Eigenschaften besitzt, als man annehmen sollte. Zu dieser letzten Vermutung besteht aber kein zwingender Grund, zumal die Isolierung der Fällung je nach den Versuchsbedingungen zu verschiedenen Substanzen führte, die sich durch die unterschiedlichsten Schmelzpunkte auszeichneten, und deren Verbrennungsresultate mit dem errechneten Kohlenstoff-Wasserstoffgehalt nicht in Einklang zu bringen waren. Es konnte jedenfalls in keinem Fall ein Produkt gewonnen werden, das auch nur annähernd richtige Kohlenstoff-Wasserstoffwerte lieferte. Die Reaktion muß daher als vollkommen undurchsichtig angenommen werden.

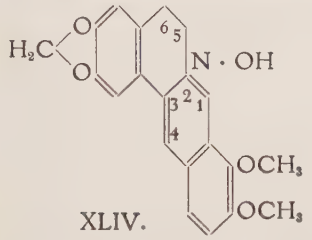
Ebenso unerfreulich waren die Ergebnisse, die bei den Kondensationsversuchen des Aldehyds (XLII) mit Malonsäure oder Hippursäure erzielt werden konnten. Bei beiden Versuchen entstanden Harze, die zu einer weiteren Bearbeitung nicht einluden. Das Nähere ist aus dem praktischen Teil zu ersehen. Es bestand in-

---

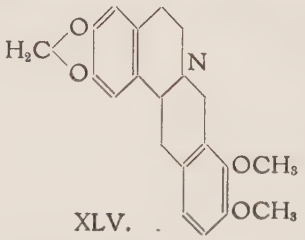
[26]) Späth, Orechoff, Kuffner. Ber. 67, 1214. (1934.)

folgedessen wenig Hoffnung, durch Abänderung der Versuchsbedingungen die Synthese des Phenylacetaldehyds (XLI) aus dem Benzaldehyd (XXXVIII) zu erzwingen. Da außerdem die vergeblichen Versuche der intramolekularen Aldolkondensation beim Aldehyd (XLII) die Reaktionsfähigkeit der Methylengruppe in Zweifel gezogen hatten, wurden diese Versuche aufgegeben, zumal schon früher im hiesigen Institut und auch im Verlauf dieser Arbeit beim Studium des Tetrahydroberberins einige bemerkenswerte Tatsachen aufgefallen waren, die eine eingehende Nachforschung forderten.

Um Anhaltspunkte über das reaktionsfähige Kohlenstoffatom 4 in Berberin (XLIV) und seinen Derivaten zu erhalten, hatte Bersch auf Berberinabkömmlinge Formaldehyd einwirken lassen.



XLIV.



XLV.

Beim Tetrahydroberberin (XLV) sollte man bei dieser Behandlung mit der Bildung eines Methylenproduktes rechnen können. Da dieses letztere vermutlich sehr ähnliche Eigenschaften besitzen dürfte wie das Ausgangsmaterial, wurde die Reaktionslösung fraktioniert gefällt und anschließend fraktioniert kristallisiert. In den mittleren Fraktionen konnte Bersch rein weißes Tetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 167° erhalten. In den Schlußfraktionen trat dagegen ein Körper auf, der im Gegensatz zum Tetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 167°, das in Oktaederform kristallisiert, aus langen, abgestumpften, prismatischen Nadeln bestand und den Schmelzpunkt 171° hatte. Ein Mischschmelzpunkt dieser Fraktion vom Schmelzpunkt 171° mit Tetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 167° ergab merkwürdigerweise keine Depression, sondern lieferte einen mittleren Schmelzpunkt von 169,5°. Da bei ähnlich gebauten Körpern schon öfters das Fehlen einer Depression beobachtet wurde, konnte es sich bei dem Produkt vom Schmelzpunkt 171° trotzdem um das gesuchte Methylenderivat handeln. Eine Verbrennung zeigte jedoch, daß diese Substanz Tetrahydroberberin war.

Diese Feststellung von Bersch darf man als glücklichen Zufall betrachten. Ein eingehendes Studium des Tetrahydroberberins hat nämlich zeigen können, daß es im allgemeinen nicht gelingt, durch fraktionierte Fällung oder Kristallisation eine Trennung in die beiden Formen durchzuführen. Darauf soll später noch näher eingegangen werden. Der Kürze halber möchte ich von jetzt ab das tieferschmelzende Produkt als α-Form, das höherschmelzende als β-Form bezeichnen.

Um eine Untersuchung dieser eigenartigen Erscheinungen durchführen zu können, galt es zunächst nach Methoden zu suchen, die eine einfache Reindarstellung der α- und β-Form gestatteten. Da bei früheren Bearbeitern, die das Tetrahydroberberin durch Reduktion von Berberin mit Zink und Schwefelsäure erhalten hatten, zumeist der Schmelzpunkt 167° gefunden worden war, konnte möglicherweise die Entstehung der β-Form mit der neuen katalytischen Herstellungsart zusammenhängen. Es wurden daher einige Versuche unternommen, die feststellen sollten, ob die Menge der β-Form mit der Schnelligkeit der Hydrierung in Zusammenhang stünde. Als Katalysator wurde außer Platinoxyd auch ein solches angewandt, das 10% Iridiumoxyd enthielt. Die Verwendbarkeit dieses Mischkatalysators war durch Zufall von v. Bruchhausen und Bersch früher entdeckt worden. Durch Aufarbeiten von iridiumhaltigen Platinrückständen konnten sie einen Katalysator erhalten, der scheinbar das Platinoxyd an Wirksamkeit um ein Beträchtliches übertraf. Bei meinen Versuchen war der Unterschied bei der Verwendung von Platinoxyd oder Mischkatalysator zwar vorhanden, aber nicht sehr ausgeprägt. Bei Anwendung von gleichen Mengen Acetonberberin war die Hydrierung beim Mischkatalysator in einer Stunde, beim Platinoxyd in 1 Stunde 30 Min. beendet. Die Aufarbeitung des Hydriergutes erfolgte so, daß das mit Ammoniak gefällte Tetrahydroberberin in Äther aufgenommen wurde. Beim Einengen des Äthers schied sich meistens zuerst die α-Form ab. Später erschienen Mischkristallisationen von verschiedenen Schmelzpunkten, die jedoch nicht über 169,5° lagen. Unter Umständen traten auch zuerst Mischungen auf und später erst die reine α-Form. Beim weiteren Umkristallisieren der Mischungen aus Methylalkohol war der Erfolg meist der, daß nur die α-Form gebildet wurde und nicht einmal mehr Mischungen aufzufinden waren. Es war somit schwer festzustellen, ob eine Abhängigkeit der Bildung der α- oder β-Form von der Hydriergeschwindigkeit vorhanden war. Im großen und ganzen darf aber wohl gesagt werden, daß keine Relation besteht. Dieser Weg, zu größeren Mengen der schwer zugänglichen β-Form zu kommen, war somit ungangbar.

Eine sehr mühselige Methode hatte schon Bersch gefunden. Man kann bei Mischkristallisationen unter dem Mikroskop die α-Form von der β-Form durch Auslesen trennen auf Grund ihres schon mit bloßem Auge erkennbaren stark unterschiedlichen Habitus. Die α-Form besteht aus Oktaedern, teilweise mit abgestumpften Ecken. Die β-Form bildet lange, flache, schräg abgeschnittene Prismen.

Dieser Sysiphusarbeit wurde ich durch eine glückliche Entdeckung enthoben. Schmilzt man nämlich die α-Form oder auch die Mischformen, so kristallisiert beim Erstarren reine β-Form aus. Ein anschließendes Umkristallisieren ist nicht ratsam, weil stets aus der β-Form teils α-Form, teils Mischformen entstehen. Nur ein einziges Mal gelang es mir, aus Methylalkohol die reine

β-Form, in ihrer typischen Kristallart zu erhalten. Auf welche Bedingungen allerdings dieser Erfolg zurückzuführen ist, kann ich nicht sagen. Ich glaube daher die Ansicht vertreten zu müssen, daß eine Trennung der beiden Arten durch Umkristallisieren nicht möglich ist.

Bei eingehender Durchsicht der Literatur finden sich schon früher verschiedene Schmelzpunktsangaben. So wird von Hlaciwetz und Gilm [27]) 167° und von E. Schmidt [28]) für reinstes vollkommen farbloses kristallisiertes Tetrahydroberberin ebenfalls 167° angegeben. Dagegen konnten E. Späth und Polgar [29]) bei einer systematischen Untersuchung der quartären Basen der Berberitze nach dem Hydrieren sowohl Tetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 167°, als auch ein solches vom Schmelzpunkt 173° finden. Späth und Mitarbeiter glaubten in diesem hochschmelzenden Tetrahydroberberin ein besonders reines Produkt in Händen zu haben. Bis jetzt ist es mir nicht gelungen, einen so hohen Schmelzpunkt festzustellen. Vermutlich handelt es sich bei dem Produkt von Späth um die β-Form und ist daher nicht reiner als das bei 167° schmelzende Tetrahydroberberin. Der Unterschied von 2 Graden darf vielleicht auf eine andere Erhitzungsgeschwindigkeit oder auf Thermometerdifferenzen zurückgeführt werden. Merkwürdigerweise haben nach der Veröffentlichung von Späth und Polgar andere Autoren [30]) ebenfalls den Schmelzpunkt 173° angegeben. Trotzdem bin ich der Überzeugung, daß nur 2 Formen von Tetrahydroberberin existieren und zwar die oktaetrische vom Schmelzpunkt 167° und die prismatische vom Schmelzpunkt 171°.

Welche Bewandtnis hat es nun mit diesen beiden Formen? Handelt es sich um Polymorphe, deren Häufigkeit mit der Einführung des Mikroschmelzpunkts durch Kofler in letzter Zeit an vielen Alkaloiden und anderen Stoffen beobachtet worden ist, oder sind die beiden Formen Diastereoisomere, bedingt durch das Vorhandensein eines asymmetrischen dreiwertigen Stickstoffatoms?

Da das Tetrahydroberberin ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt, müßten, wenn das Stickstoffatom als zweites Asymmetriezentrum fungieren kann, bei einer synthetischen Bildung durch Hydrierung des Berberins die für zwei Asymmetriezentren geforderten zwei inaktiven Diastereoisomeren entstehen. Trotz eifrigen Suchens hat man bisher noch nie die theoretisch denkbare Asymmetrie eines mit 3 Alkylresten verbundenen Stickstoffatoms auffinden können. Es sei hier nur auf die zahlreichen Arbeiten Meisenheimers [31]) hingewiesen. Immerhin konnten in unserem

---

[27]) Ann. Suppl. **2.** 191. (1862.)
[28]) Arch. d. Pharm. **228,** 600. (1890); **230,** 287. (1892.)
[29]) Monatshefte der Chemie. **52,** 117.
[30]) Santos **C 1931, II.** 3219. **C 1932 II.** 1640. **C 1933 II.** 1358. Heisaburo Kondo. Arch. d. Pharm. **268.** 549. (1930.)
[31]) Ber. **57.** 1744, 1924. Ber. **66.** 985. (1933.)

Falle die Verhältnisse für die Existenz einer solchen Asymmetrie als einigermaßen günstig angesprochen werden. So macht schon Wittig in seinem „Lehrbuch der Stereochemie" darauf aufmerksam, daß ein an 2 Ringsystemen beteiligtes Stickstoffatom am stabilsten in seiner räumlichen Anordnung sein müßte und am ehesten das Auftreten einer Asymmetrie gestatten sollte. Da diese Voraussetzung für das Tetrahydroberberin zutrifft, schien eine eingehende Untersuchung in dieser Hinsicht gerechtfertigt.

Von vornherein war in unserem Falle mit ziemlichen Schwierigkeiten zu rechnen. Handelt es sich doch nicht um gewöhnliche Diastereoisomere, die zumeist eine recht beträchtliche Beständigkeit aufweisen, sondern um Substanzen, die sich schon durch Umkristallisieren ineinander umwandeln lassen. Diese Tatsache allein hätte schon bei einem reinen Kohlenstoffsystem zur Ablehnung einer Diastereoisomerie genügt. Man muß sich aber vergegenwärtigen, daß auch bei Kohlenstoffdiastereoisomeren durch gröbere Behandlung gegenseitige Umwandlungen möglich sind. Es war daher anzunehmen, daß die durch ein Stickstoffatom bedingten Diastereoisomeren nur von geringer Beständigkeit wären, wenn sie überhaupt existieren können.

Ein Beweis für das Vorliegen einer Diastereoisomerie läßt sich aber nur dadurch erbringen, daß man die verschiedenen Drehungswerte der entsprechenden optischen Antipoden-Paare festlegen kann. Zwar hat schon Gadamer [32]) das Tetrahydroberberin mit Hilfe von Bromcamphersulfosäure in zwei optische Antipoden spalten können. Diese Methode aber erfordert die Anwendung einer ziemlichen Temperatur. Außerdem ist die Gewinnung der reinen optischen Aktiven erst nach mehrmaliger Anwendung des Verfahrens möglich. Die von Gadamer auf diesem Wege dargestellten d- und l-Tetrahydroberberine besitzen eine Drehung von $[\alpha]^D = \pm 298^0$. Das linksdrehende Produkt ist identisch mit einer in der Natur aufgefundenen Base, Canadin, weshalb diese Antipoden in der Literatur meist mit d- und l-Canadin bezeichnet werden. Da Gadamer vermutlich von reinem Tetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 167° ausgegangen war, hätte eine Spaltung der β-Form vom Schmelzpunkt 171° ein anderes Antipodenpaar liefern sollen. Bei der leichten Umwandlungsmöglichkeit der β-Form in die α-Form ist aber ein solcher Spaltversuch wenigstens nach der Gadamerschen Methode für unsere Zwecke unbrauchbar. Deshalb wurden die Versuche nicht auf die Gewinnung des zweiten Antipodenpaares abgestellt, sondern es wurde der Weg der vergleichenden Spaltung gewählt. Gleiche Mengen der α- und β-Form wurden in gleichen Mengen Alkohol gelöst, mit gleichen Mengen wässriger Bromcamphersulfosäure versetzt und der Kristallisation überlassen. Aus beiden Ansätzen konnten zufällig gleiche Kristallisationsmengen erhalten werden. Die Polarisation der Mutterlaugen, wie auch die der wiedergelösten Kristallisatio-

[32]) Gadamer und Voß. Arch. d. Pharm. **245**, 43. (1910.)

nen, ließen keinen Unterschied in der Drehung erkennen. Dieser Versuch dürfte deswegen als nicht stichhaltig angesehen werden, weil die Lösung in heißem Alkohol eine Umwandlung der β- in die α-Form bedingen könnte. Dieser Weg war somit ungangbar.

Es bestand aber noch eine andere Möglichkeit, den Beweis für das Vorliegen einer Diastereoisomerie zu führen. Während beim 3 wertigen Stickstoffatom bis jetzt keine Asymmetrie festgestellt werden konnte, kennt man diese Erscheinung beim fünfwertigen Stickstoffatom, wenn es mit 4 verschiedenen Alkylresten verbunden ist, schon länger. Gerade an den Chlormethylaten des Tetrahydroberberins wie auch des Canadins ist von Pyman [33]) das Auftreten des asymmetrischen fünfwertigen Stickstoffs studiert worden. Er konnte zwei verschiedene Chlormethylate des Tetrahydroberberins darstellen, die als Diastereoisomere angesehen werden müssen, denn die Existenz der von ihm ebenfalls synthetisierten zwei verschiedenen und unterschiedlich drehenden Chlormethylate des Canadins ist ein genügender Beweis. Für Pyman liegt der Sachverhalt nun so: Aus einheitlichem Tetrahydroberberin können zwei verschiedene Chlormethylate erhalten werden. Demnach tritt beim Übergang des dreiwertigen Stickstoffs in den fünfwertigen Zustand die Asymmetriemöglichkeit des letzteren in Erscheinung und ermöglicht so das Auftreten von 2 Diastereoisomeren. Beim optisch aktiven Canadin müssen aus dem gleichen Grunde 2 verschieden drehende Chlormethylate entstehen.

Welche Schlußfolgerungen dürfen wir nun aus diesen Tatsachen für unser Problem ziehen? Nehmen wir an, daß Pyman ein Tetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 167° angewandt hat — eine Annahme, die deshalb berechtigt erscheint, weil damals für reinstes Tetrahydroberberin der Schmelzpunkt 167° anerkannt war — so sollte, wenn in dieser Substanz schon die räumliche Lagerung des Stickstoffatoms fixiert ist, nur ein Chlormethylat entstehen. Die Bildung von zwei Chlormethylaten ließe sich dann nur so erklären, daß entweder beim Lösen der α-Form des Tetrahydroberberins sich ein Gleichgewicht zwischen α- und β-Form einstellt, oder daß eine nachträgliche Umwandlung des anfangs einheitlichen Chlormethylates stattfindet. Beide Deutungen sind nach meinen Erfahrungen möglich. Die leichte Überführung der β- in die α-Form ist bereits zur Genüge beschrieben. Aber auch für die Unbeständigkeit der Chlormethylate sind Anhaltspunkte gegeben. Kocht man nämlich Tetrahydroberberin in acetonischer Lösung mit Jodmethyl, so scheiden sich nach etwa $^1/_4$ Stunde geringe Mengen von kristallisiertem Jodmethylat aus. Trotzdem ist die Quarternisierung schon vollkommen; denn eine herausgenommene Probe gibt, nach dem Verdünnen mit Wasser mit Ammoniak keine Fällung mehr. Bei weiterem Erhitzen vermehrt sich der Niederschlag an kristallisiertem Jodmethylat zusehends und er-

[33]) Pyman, Jowett. Journ. chem. Soc. **103**. 290. (1913.)
Pyman. Juorn. chem. Soc. **103**. 817. (1913.)

reicht erst nach etwa $1^1/_2$ Stunden sein größtes Gewicht. Ich glaube aus dieser Beobachtung den Schluß ziehen zu dürfen, daß zunächst ein leichtlösliches Jodmethylat gebildet wird, das durch längeres Kochen zum großen Teil in das schwerlösliche Jodmethylat übergeführt wird. Das leichtlösliche dürfte dem α- und das schwerlösliche dem β-Jodmethylat von Pyman entsprechen. Demnach scheint auch die räumliche Anordnung des fünfwertigen Stickstoffs nicht so stark zu sein, daß nicht die Umwandlung des einen in das andere Diastereomere möglich ist. Sicherlich ist aber die Konfiguration bei den Quartären wesentlich gefestigter, als bei den hypothetischen tertiären Stickstoffdiastereoisomeren. Es sollte also die Möglichkeit bestehen, die tertiären Diastereoisomeren durch Quarternisierung zu stabilisieren. Deshalb wurden die α- und die β-Form des Tetrahydroberberins unter gleichen Bedingungen in ihr Jodmethylat verwandelt. Handelt es sich bei diesen beiden Formen des Tetrahydroberberins um Diastereoisomere, so durfte man hoffen, daß die Jodmethylate aus diesen zwei Produkten den zwei von Pyman gefundenen Jodmethylaten entsprechen, oder bei der Annahme einer teilweisen nachträglichen Umwandlung wenigstens noch Unterschiede aufweisen sollten. Tatsächlich konnte aber kein Unterschied in den gebildeten Jodmethylaten festgestellt werden. Entweder handelt es sich bei den beiden Formen des Tetrahydroberberins nicht um Diastereoisomere, oder aber die Umwandlung der β- in die α-Form beim Lösen der Substanz in jodmethylhaltigem Aceton geht schneller vor sich als die Bildung des Jodmethylats.

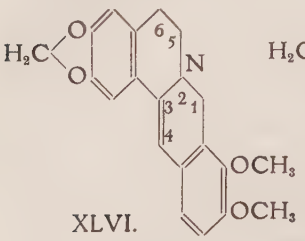
Da durch diese Ergebnisse keine klare Entscheidung gefunden worden war, wurde das Canadin in den Kreis der Untersuchungen miteinbezogen. Beim Canadin liegen die Verhältnisse insofern günstiger, weil durch das in seiner räumlichen Anordnung festgelegte optisch aktive Kohlenstoffatom das Auftreten des dreiwertigen asymmetrischen Stickstoffatoms sofort zu 2 verschieden drehenden Produkten führen sollte. Es galt also zunächst festzustellen, ob auch beim Canadin 2 Formen auftreten. Das ist tatsächlich der Fall. Für das Canadin ist in der Literatur nur ein Schmelzpunkt bekannt und zwar liegt dieser bei 132^0—133^0. Erhitzt man das Canadin im Hochvakuum über seinen Schmelzpunkt und läßt es wieder erstarren, so zeigt es bei erneutem Schmelzen einen Schmelzpunkt von 142^0. Genau auf dem gleichen Weg wie das α-Tetrahydroberberin in seine β-Form verwandelt werden konnte, läßt sich aus dem Canadin eine zweite Form gewinnen. Ich möchte in Anlehnung an das α- und β-Tetrahydroberberin die beiden verschiedenen Canadine als α- und β-Canadin bezeichnen. Leider ist die Ähnlichkeit zwischen diesen beiden Formenpaaren zu groß. Ebenso wie es im allgemeinen nicht gelang, das β-Tetrahydroberberin beim Umkristallisieren zu erhalten, läßt sich auch das β-Canadin nicht ohne Umwandlung umkristallisieren. Es geht bei dieser Operation in die α-Form über. Somit scheint in Lösung nur eine Form beständig zu sein. Immerhin bestand die Möglich-

keit, daß die Umwandlung der β-Form in die α-Form beim Lösungsvorgang eine Zeitreaktion darstellte. Wenn das der Fall war, so sollte man von der β-Form zunächst eine andere Drehung verlangen können wie von der α-Form. Es hätten also Erscheinungen auftreten können, wie sie bei der Mutarotation der Zucker beobachtet werden. Leider konnte ich keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen solcher Verhältnisse erhalten. Auch bei möglichst schnellem Arbeiten waren die erhaltenen Drehwerte von α- und β-Canadin praktisch gleich. Schließlich wurde versucht, durch Überführen in die quartären Salze die optischen Eigenschaften zu stabilisieren, aus denselben Erwägungen heraus, wie sie schon beim Tetrahydroberberin geschildert worden sind. α- und β-Canadin wurden mit flüssigem Bromethyl übergossen. Hierbei lösten sich beide Formen schnell und nach einigen Minuten kristallisierten die Brommethylate aus. Aber weder konnten Schmelzpunktsunterschiede noch verschiedene Drehwerte in den so erhaltenen Brommethylaten festgestellt werden. Somit sind sämtliche Versuche in der jeweiligen α- oder β-Form des Tetrahydroberberins und des Canadins das Vorliegen einer Stickstoffasymmetrie zu beweisen fehlgeschlagen. Man muß also die verschiedenen Formen vorerst noch als Polymorphe ansprechen.

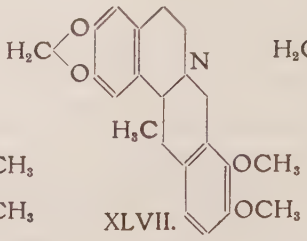
Auf eine Tatsache möchte ich aber aufmerksam machen. Es ist auffallend, daß die Polymorphieerscheinungen des Tetrahydroberberins beim Canadin wiederkehren. Noch bemerkenswerter erscheint der Umstand, daß der Schmelzpunktsunterschied bei den Tetrahydroberberinpolymorphen 4^0, bei den Canadinpolymorphen dagegen 9^0 beträgt. Da nun zu erwarten ist, daß die Energieunterschiede beim Auftreten eines asymmetrischen Stickstoffatoms beim Canadin größer sind als beim inaktiven Tetrahydroberberin, so ist der verschiedene Schmelzpunktsunterschied der einzige Hinweis dafür, daß die α- und β-Formen vielleicht doch Diastereoisomere darstellen können, trotz der andern negativen Versuchsergebnisse. Ein Beweis ist dies allerdings keineswegs. Da vorläufig keine physikalischen Methoden bekannt sind, die das Auftreten von Diastereoisomeren in den ungelösten Stoffen festzustellen erlauben, muß dieses Problem als ungelöst betrachtet werden.

Bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Berberinderivate hatte Bersch noch eine eigenartige Reaktion feststellen können. Beim Erhitzen von Dihydroberberin (XLVI) in starker Essigsäure mit Formaldehyd in einer Druckflasche auf dem Wasserbad, konnte beim Aufarbeiten zunächst die überraschende Tatsache festgestellt werden, daß die ursprünglich tertiäre Base quartär geworden war. Da nun eine Isolierung und Charakterisierung von quartären Basen keine angenehme Aufgabe ist, wurde die essigsaure Lösung zum Vertreiben des Formaldehyds auf dem Wasserbad längere Zeit erwärmt, und anschließend einer katalytischen Reduktion unterworfen. Dabei ging die dunkelgelb gefärbte quartäre Basenlösung unter merklicher Aufhellung in eine ter-

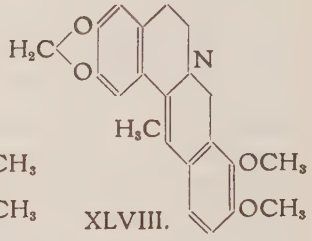
tiäre Verbindung über. Nach dem Ausfällen der Base mit Ammoniak und Umkristallisieren aus Alkohol konnte eine Substanz vom Schmelzpunkt 212° erhalten werden, die mit 4-Methyltetrahydroberberin (XLVII) nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisch war.



XLVI.



XLVII.



XLVIII.

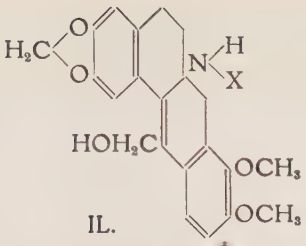
Dieses 4-Methyltetrahydroberberin wurde zuerst von Freund und Fleischer [34]) auf folgendem Wege dargestellt: Erhitzt man Dihydroberberin mit Jodmethyl, so bildet sich nicht nur, wie man erwarten sollte, Dihydroberberinjodmethylat, sondern auch das jodwasserstoffsaure Salz des 4-Methyldihydroberberin (XLVIII). Bei der Reduktion mit Natriumamalgam oder mit Zink und Schwefelsäure läßt sich die Stilbendoppelbindung im Molekül absättigen und man erhält ein 4-Methyltetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 212°. Da bei der Reduktion der Doppelbindung 2 Asymmetriezentren entstehen, sollten 2 diastereoisomere 4-Methyltetrahydroberberine gebildet werden, was bei den vorher angeführten Reduktionsmitteln jedoch von Freund und Fleischer nicht beobachtet werden konnte. Dagegen konnten diese Forscher in der elektrolytischen Reduktion eine Methode finden, die zu den von der Theorie geforderten 2 Diastereoisomeren führt. Sie erhielten außer dem 4-Methyltetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 212° ein Isomeres vom Schmelzpunkt 112°, dieses jedoch in wesentlich geringerer Menge als das erstere.

Diese glatte Methylierung am Kohlenstoffatom, das nicht durch stark negative Gruppen beeinflußt ist, durch Jodmethyl ohne Zugabe von Alkali ist meines Wissens in der Literatur einzig dastehend. Die von Bersch gefundene Methylierung von Dihydroberberin mit Hilfe von Formaldehyd schien ein Analogon zu den Befunden von Freund und Fleischer darzustellen. Die Erklärung des Reaktionsverlaufs ist bei der Einwirkung von Jodmethyl eindeutig, bedarf aber bei der Formaldehydreaktion einer genaueren Untersuchung.

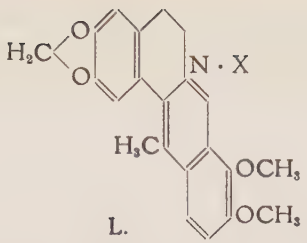
Zunächst wurde folgende Bildungsmöglichkeit angenommen. Das Dihydroberberin setzt sich mit dem Formaldehyd zu einer Methanolbase um (IL), die sich durch intramolekulare Oxydation und Reduktion in 4-Methylberberin (L) verwandelt.

---

[34]) Ann. **409.** 188. (1915.)



IL.



L.

Diese Hypothese hätte die merkwürdige Entstehung einer quartären Verbindung aus dem tertiären Dihydroberberin gut erklären können. Vermutlich dürfte aber diese Deutung den Tatsachen nicht entsprechen, worauf später noch eingegangen werden soll. Die weitere Umbildung des durch Formaldehyd erhaltenen Methylberberin durch katalytische Hydrierung in das 4-Methyltetrahydroberberin ist selbstverständlich.

Meine Aufgabe war es nun, diese eigenartige Formaldehydreaktion an anderen Berberinabkömmlingen zu studieren und wenn möglich in ihrem chemischen Mechanismus aufzuklären.

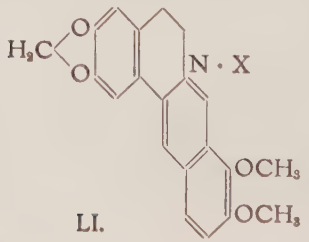
Zunächst wurde eine Nacharbeit des Versuchs von Bersch vorgenommen, um die qualitativen Ergebnisse auf eine quantitative Grundlage zu stellen. Dabei konnte ich im wesentlichen die Angaben von Bersch bestätigt finden, nur konnte ich bei meinem Ansatz keine restlose Quarternisierung nach Behandlung mit Formaldehyd feststellen. Nach dem Hydrieren und Fällen des tertiären Produkts mit Ammoniak wurde ausgeäthert und der Äther eingeengt. Dabei konnte in einer Ausbeute von 50% das 4-Methyltetrahydroberberin (F. P. 212°) gefaßt werden. Die Mutterlaugen hinterließen beim Verdunsten eine amorphe Masse, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Der Menge nach entsprach dieser Rückstand den fehlenden 50%. Da die ausgeätherte wässrige Lösung mit Mayers Reagens keine Fällung ergab, war die gesamte Alkaloidmenge wiedergewonnen worden. Ich habe mir große Mühe gegeben, aus dem amorphen Rückstand ein definiertes Produkt zu erhalten, da ich anfangs in ihm das diastereoisomere 4-Methyltetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 112° vermutete. Freund und Fleischer hatten, wie oben erwähnt, bei der Reduktion mit Natriumamalgam oder mit Zink und Schwefelsäure nur das hochschmelzende 4-Methyltetrahydroberberin fassen können. Bei einer katalytischen Reduktion konnten aber ebenso wie es Freund und Fleischer bei der elektrolytischen Reduktion geglückt war, beide diastereoisomeren 4-Methyltetrahydroberberine entstehen. Sehr wahrscheinlich war diese Annahme aber schon deswegen nicht, weil Legerlotz [35]) bei der katalytischen Reduktion von einer ganz ähnlichen Verbindung, nämlich dem Dehydrocorydalin, nur ein einheitliches Reduktionsprodukt hatte fassen können. Vorläufig kann also keine Aussage darüber gemacht werden, woraus diese amorphen Alkaloidmengen bestehen,

[35]) Arch. d. Pharm. 256. 166. (1918.)

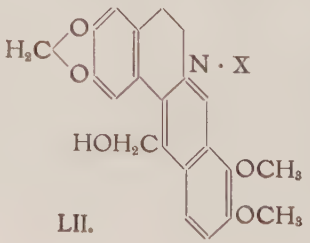
die leider auch bei späteren abgeänderten Bedingungen und bei der Methylierung von Berberin mit Formaldehyd auftreten. Später soll noch kurz auf diese Tatsache zurückgekommen werden.

Den Reaktionsverlauf bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Dihydroberberin zu studieren, ist aus verschiedenen Gründen nicht ganz einfach. Zunächst ist die Reindarstellung von Dihydroberberin mit starken Verlusten an dem nicht gerade billigen Ausgangsmaterial Berberin verknüpft, da das Dihydroberberin durch eine Cannizzaro-Reaktion erhalten wird, wobei schon theoretisch die Hälfte als Oxyberberin wegfällt. Da nun Dihydroberberin schon durch Luftsauerstoff oxydiert wird und dabei Berberin zurückbildet, sind die Ausbeuten nicht entfernt den restlichen 50% entsprechend. Erhält man aus 20 Gramm Berberin 5 gr Dihydroberberin, so kann man zufrieden sein. Die leichte Oxydierbarkeit des Dihydroberberins ist aber auch bei der Erkennung des Reaktionsverlaufs bei dem Umsatz mit Formaldehyd sehr störend. Es war daher von großer Bedeutung für mich, als ich feststellen konnte, daß auch Berberin selbst einer Umsetzung mit Formaldehyd fähig ist. Ich arbeitete anfangs unter analogen Bedingungen wie sie beim Dihydroberberin angeführt sind. Berberinacetat, das aus Acetonberberin leicht erhältlich ist, wurde in starker Essigsäure mit einem ziemlichen Überschuß von Formaldehyd versetzt und in einer Druckflasche im Wasserbad einige Stunden erhitzt. Anschließend wurde der unverbrauchte Aldehyd entweder durch längeres offenes Erhitzen auf dem Wasserbad oder auch durch vorübergehendes Alkalisieren mit Ammoniak entfernt. Die auf die eine oder andere Weise von Formaldehyd befreite essigsaure Lösung wurde katalytisch reduziert. Die entstandene tertiäre Base konnte dann mit Ammoniak gefällt und in Äther geschüttelt werden. Beim Verdunsten des Äthers ergaben sich dieselben Verhältnisse wie sie beim Dihydroberberin schon geschildert worden sind. 55% bestanden aus 4-Methyltetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 212°, der Rest blieb eine amorphe Masse.

Dieser Versuch war nun in zweierlei Hinsicht von Bedeutung. Erstens mußte der Reaktionsverlauf beim Berberin (LI) anders sein, als er ursprünglich beim Dihydroberberin angenommen worden war. Zwar darf man hier auch mit der Bildung einer Methanolverbindung (LII) rechnen, da aber das Stickstoffatom bereits quartär ist, kann eine intramolekulare Oxydation und Reduktion, wie sie beim Dihydroberberin vermutet wurde, nicht in Frage kommen.



LI.



LII.

Entweder wirkt hier ein zweites Molekül Formaldehyd auf diese Methanolverbindung (LII) ein, unter Reduktion der Methanol- zur Methylgruppe und Oxydation des Formaldehyds zu Ameisensäure, oder aber die Methanolverbindung wird bei der katalytischen Reduktion zur 4-Methylbase reduziert. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten hätte eigentlich schon die bei der Hydrierung verbrauchte Wasserstoffmenge bringen sollen. Jedoch ist auf diese Tatsache deswegen nicht allzuviel Gewicht zu legen, weil es außerordentlich schwer ist, die letzten Reste des nicht verbrauchten Formaldehyds zu entfernen, der ebenfalls bei der Hydrierung Wasserstoff beansprucht. Spätere Versuche konnten eine Entscheidung in dieser Frage herbeiführen.

Der zweite Grund, warum der Versuch mit Berberin als wertvoll anzusehen ist, ist der, daß diese Synthese von 4-Methylberberinen auch von der Pflanze durchgeführt werden kann. Berberin und Berberinhomologe sind im Pflanzenreich weit verbreitet, dagegen konnten noch nie die Dihydroderivate isoliert werden.

In neuerer Zeit hat das Berberin einiges medizinisches Interesse gefunden. Durch Arbeiten von Ruge [36]) konnte festgestellt werden, daß das Berberin ein ausgezeichnetes Mittel gegen die Orientbeule ist. Da bei Arzneistoffen eine Abänderung des Moleküls schon häufig zu wertvolleren Produkten geführt hat, glaubten wir verpflichtet zu sein, die mit Formaldehyd gefundenen Reaktionen auch auf andere Aldehyde auszudehnen. Je nach Wahl des Aldehyds hätte man die Möglichkeit gehabt, die verschiedensten Reste in 4-Stellung in das Molekül des Berberins einzufügen. Leider sind diese Versuche vollkommen negativ verlaufen. Weder Acetaldehyd, noch Benzaldehyd, noch Nitrobenzaldehyd zeigten die geringste Einwirkung. So betrüblich dies einerseits war, so erfreulich waren diese Mißerfolge auf der anderen Seite. Wenn nämlich die Pflanze imstande ist, solche Synthesen durchzuführen, so sollte man erwarten, daß nicht nur 4-Methylderivate vorkommen, sondern auch Verbindungen, die in 4-Stellung durch andere Reste substituiert sind, da ja die Pflanze auch über andere Aldehyde verfügt. Tatsächlich finden sich aber in der Natur nur die ersteren und so kann dies als Hinweis dafür angesehen werden, daß die Pflanze in der Tat mit Hilfe des Formaldehyds die 4-Methylderivate der Berberinreihe aufbaut.

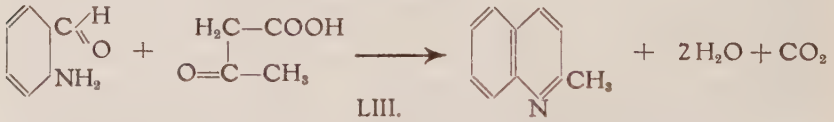
Nach all dem war es naheliegend, die Reaktion von Formaldehyd und Berberin, die anfangs bei verhältnismäßig hoher Temperatur und starker Säurekonzentration durchgeführt worden war, jetzt unter sogenannten „physiologischen Bedingungen" auszuführen. Solche Synthesen unter physiologischen Bedingungen sind in der Alkaloidchemie besonders von Schöpf [37]) bearbeitet worden. Theorien über die mögliche Entstehung der Alkaloide

[36]) Ruge, Mühlens, zur Werth, Krankheiten der warmen Länder. S. 149. (1930).

[37]) Ann. **497**, 1; **497**, 7; **513**, 190; **518**, 1; **518**, 127.

in der Pflanze sind schon von vielen Forschern aufgestellt worden. Große Bedeutung haben in dieser Hinsicht die phytochemischen Überlegungen von Robinson [38]) erlangt. Danach werden die Alkaloide in der Pflanze aus einfachen Aminosäuren und Umwandlungsprodukten von Aminosäuren aufgebaut. Die Fruchtbarkeit seiner Hypothese konnte Robinson [38]) selbst bei der Durchführung einer eleganten Synthese von Tropinon aus Succindialdehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure beweisen. Hier erfolgt meines Wissens das erste Mal der Aufbau eines Alkaloids aus einfachen Bausteinen unter Bedingungen, wie sie auch die Pflanze aufweisen kann. Da ferner die zur Synthese verwandten Substanzen in der Pflanze vorkommen können, ist ein hohes Maß von Wahrscheinlichkeit dafür vorhanden, daß die Pflanze sich tatsächlich dieser Stoffe bedient. Die Gewinnung des Tropinons darf als erste Synthese unter „physiologischen Bedingungen" gelten. Es bleibt aber das Verdienst von Schöpf, diese Art der Synthesen in ihrer Bedeutung schärfer erkannt und am Beispiel der Angostura- [39]) und Lobeliaalkaloide [40]) auf breitere Grundlage gestellt zu haben.

Von hervorragender Wichtigkeit für die Durchführung solcher Synthesen ist die Beachtung der Wasserstoffionenkonzentration. Ein besonders schönes Beispiel ist die Chinaldinsynthese von Schöpf [39]). Dieser Forscher ließ o-Aminobenzaldehyd und Acetessigsäure bei verschiedenen pH-Stufen aufeinander einwirken. Dabei konnte er feststellen, daß die beiden Verbindungen bei pH-Werten von 5—11 glatt im Sinne folgender Gleichung unter Bildung von Chinaldin und gleichzeitiger Abspaltung von Wasser und Kohlendioxyd reagieren (LIII).



LIII.

Ist die Reaktion saurer als pH 5, so unterbleibt die Kondensation ganz, ist sie alkalischer als pH 11, so bleibt die Carboxylgruppe im gebildeten Chinaldin erhalten. Diese Synthese darf als Musterbeispiel der Abhängigkeit einer Reaktion von der Wasserstoffionenkonzentration bezeichnet werden. Gerade die pH-Abhängigkeit einer Umsetzung kann aber als ein Hinweis dafür angesprochen werden, daß sich der Organismus dieser Reaktion bedient.

Unsere Umsetzung zwischen Formaldehyd und Berberinacetat war zunächst in stark essigsaurer Lösung vorgenommen worden. Es galt jetzt festzustellen, ob auch bei pH-Werten, die in der Pflanze auftreten können, die Synthese glatt verläuft und bei welchem pH die Umsetzung vielleicht ganz aufhört. Sieht man von dem in Früchten gefundenen enormen pH-Wert = 2 ab, so darf

[38]) Journ. of the chem. Soc. **111**, 876, 762.
[39]) Schöpf und Lehmann. Ann. **497**, 7.
[40]) Ann. **518**, 1; **518**, 127.

man als normale Wasserstoffionenkonzentration in den verschiedenen Pflanzenzellen ungefähr 4—8 annehmen. Ich habe deshalb die Formaldehydreaktion in diesem pH-Bereich untersucht.

Acetonberberin wurde in Natriumacetat-Essigsäure-Puffergemischen von den pH-Stufen 4, 5 und 6 gelöst. Die entstandene Lösung war 1/40 molar in bezug auf Berberinacetat und 1/10 molar in bezug auf Formaldehyd, der im Überschuß angewandt wurde. Die Aufarbeitung dieser 3 Ansätze erfolgte erst nach zweitägigem Stehen. Versuch I (pH = 4) wurde nicht in seiner Gesamtheit aufgearbeitet, sondern geteilt. Die eine Hälfte wurde, wie oben schon mehrmals ausgeführt, katalytisch hydriert. Nach der Reduktion konnte die entstandene tertiäre Base 4-Methyltetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 212° in 50%iger Ausbeute erhalten werden. Dadurch war festgestellt worden, daß die Reaktion in demselben Sinne verlaufen war wie bei Anwendung von stärkerer Säurekonzentration und erhöhter Temperatur. Die zweite Hälfte des Ansatzes wurde mit Pikrinsäure gefällt. Das Alkaloid wird dabei quantitativ als Pikrat erfaßt und ist sogleich schmelzpunktsrein: 240°. Mehrfaches Umkristallisieren aus Alkohol ergab keine Änderung des scharfen Schmelzpunkts. In Mischung mit Berberinpikrat, das bei 237° schmilzt, konnte eine Depression auf 224°—226° festgestellt werden. Die Verbrennung des Pikrats vom Schmelzpunkt 240° ergab eindeutig die Kohlenstoff-Wasserstoffwerte von 4-Methylberberinpikrat. Durch diese Tatsache ist der Reaktionsverlauf bei der Umsetzung von Berberin mit Formaldehyd geklärt. Es entsteht quantitativ 4-Methylberberin und nicht Methanolberberin (LII), was nach den ersten Versuchen noch denkbar war.

Nach dieser Feststellung erscheint es nun rätselhaft, warum bei der katalytischen Reduktion nicht auch das entstehende 4-Methyltetrahydroberberin quantitativ gefaßt werden konnte, sondern stets durch etwa 50% amorpher Basen verunreinigt war. Ich vermute aber, daß es sich bei den amorphen Basen um Formaldehydharze handelt. Ich habe schon erwähnt, daß es außerordentlich schwer ist, den überschüssigen Formaldehyd aus seiner wässrigen Lösung zu entfernen. Auch das Unschädlichmachen mit Ammoniak wird nur wenig Erfolg haben, da beim nachträglichen Ansäuern leicht wieder etwas Formaldehyd aus Hexamethylentetramin zurückgebildet werden kann.

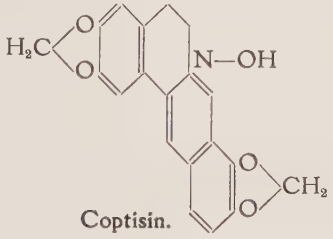
Da die Fällung mit Pikrinsäure eine so quantitative und charakteristische Aufarbeitung darstellte, wurden die Ansätze II (pH = 5) und III (pH = 6) nach dieser Methode verarbeitet. Hierbei konnte festgestellt werden, daß im Ansatz II noch eine glatte Umsetzung zu 4-Methylberberin stattgefunden hatte. Aus Ansatz III konnte dagegen nur Berberinpikrat vom Schmelzpunkt 237° erhalten werden und außerdem ergab eine Hydrierung eines neuen Ansatzes mit pH = 6 Tetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 167°. Zwischen pH = 5 und pH = 6 ist also ein plötzliches Aufhören der Formaldehydreaktion vorhanden.

Die erreichten Erfolge ermutigten uns, nochmals die Formaldehydreaktion mit Dihydroberberin auf diesem Weg zu versuchen. Es wurde reinstes Dihydroberberin in einer Pufferlösung von pH = 4 unter möglichstem Ausschluß von Luft gelöst und mit Formaldehyd versetzt. Die Fällung mit Pikrinsäure ergab kein einheitliches Pikrat, sondern es konnten nach öfterem Umkristallisieren aus Alkohol 2 Pikrate gefaßt werden und zwar vom Schmelzpunkt 240° und 237°. Das Verhältnis der beiden Pikrate war etwa 1 : 5. Diese Ergebnisse lassen sich wohl nur so erklären. Trotzdem auf den Ausschluß von Luft geachtet wurde, hatte sich ein Teil des Dihydroberberins zum Berberin oxydiert. Dieser Teil wird selbstverständlich in 4-Methylberberin glatt verwandelt. Dem restlichen Dihydroberberin passiert gar nichts. Fällt man nun mit Pikrinsäure, so fallen zunächst 4-Methylberberinpikrat (1 Teil) und Dihydroberberinpikrat (5 Teile). Beim Umkristallisieren, bei dem natürlich Luft zutreten kann, oxydiert sich das Dihydroberberinpikrat zum Berberinpikrat. Die Beobachtung von Bersch, daß bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Dihydroberberin ein quartäre Base entsteht, ist somit in dem Sinne zu deuten, daß nicht der Reaktionsverlauf mit Formaldehyd diese Quarternisierung bedingt, sondern daß der Luftsauerstoff zuvor eine Oxydation zu Berberin bewirkt hat. Bei dem kleinen Ansatz von Bersch (0,4 gr) ist dieser Irrtum, dem ich ja auch selbst zum Opfer gefallen war, durchaus verständlich.

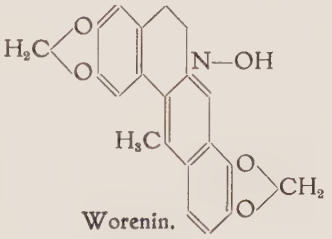
Zusammenfassend darf man wohl folgende Schlußfolgerungen aus den letzten Versuchen ziehen. Die Reaktion zwischen Formaldehyd und Berberin verläuft über das vermutliche Zwischenprodukt Methanolberberin hinweg glatt zum 4-Methylberberin. Die Umsetzung geht nur in saurer Lösung und hört plötzlich zwischen pH = 5 und 6 auf. Andere Aldehyde reagieren nicht mit Berberin. Die pH-Abhängigkeit der Umsetzung und die Beschränkung der Reaktion auf Formaldehyd machen außerordentlich wahrscheinlich, daß die Pflanze bei der Bildung von 4-Methylprodukten der Berberinreihe sich dieser Umsetzung bedient. Welche 4-Methylverbindungen kommen nun in der Pflanze vor? Obwohl Berberin in zahlreichen Pflanzen aufgefunden worden ist, ist bis jetzt ein 4-Methylberberin noch nicht isoliert worden. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß die quartären Basen in den meisten Fällen keine eingehende Bearbeitung gefunden haben. So war bis vor kurzem in der Berberitze als quartäre Base nur Berberin bekannt. Eine gründliche systematische Untersuchung durch Späth und Polgar [41]) konnte dagegen den Nachweis erbringen, daß außer Berberin, das die Hauptmenge ausmacht, noch 3 weitere quartäre Basen vom Berberintypus vorhanden sind. Am Kohlenstoff methylierte quartäre Basen konnten durch diese Forscher nicht aufgefunden werden. Es ist auch in dieser Pflanze mit dem Auftreten solcher Basen insofern nicht zu rech-

[41]) Monatshefte der Chemie. 52, 117.

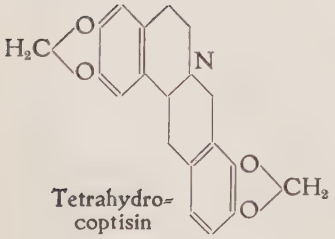
nen, weil unter den tertiären Alkaloiden der Berberitze ebenfalls keine methylierten Produkte bekannt sind. Dagegen scheint ein schönes Beispiel in Coptis japonica vorzuliegen. Kitasato [42]) konnte in dieser Pflanze Coptisin entdecken, das sich vom Berberin nur durch den Ersatz der 2-Methoxylgruppen durch eine Dioxymethylengruppe unterscheidet. Neben Coptisin ist aber nach diesem Forscher auch noch das 4-Methylcoptisin vertreten, das den Namen Worenin erhalten hat. In diesem Fall darf man wohl mit Recht annehmen, daß die Pflanze das Worenin aus Coptisin durch Methylierung mittels Formaldehyd aufgebaut hat. Interessant wäre es festzustellen, ob auch die entsprechenden tertiären methylierten und nichtmethylierten Basen Tetrahydrocoptisin und 4-Methyltetrahydrocoptisin in dieser Pflanze auffindbar sind. Das könnte vielleicht einen Anhaltspunkt dafür liefern, daß der genetische Zusammenhang zwischen methylierten und nichtmethylierten tertiären Basen über die quartären Alkaloide führt.



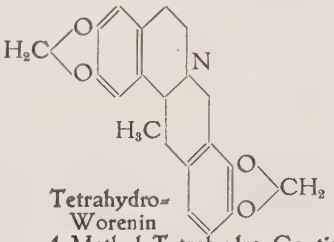
Coptisin.



Worenin.



Tetrahydro-coptisin



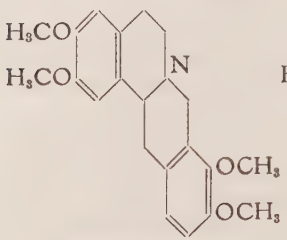
Tetrahydro-Worenin
4-Methyl-Tetrahydro-Coptisin

In unserem angeführten Beispiel würde das folgendes bedeuten: Es ist denkbar, daß Tetrahydroworenin nicht direkt aus Tetrahydrocoptisin aufgebaut werden kann, sondern daß Coptisin einmal Tetrahydrocoptisin liefert, zum andern zunächst durch Formaldehyd zu Worenin methyliert wird und so die Entstehung von Tetrahydroworenin ermöglicht. Diese Annahme setzt voraus, daß die Pflanze Hydrierungen von quartären zu tertiären Alkaloiden vornehmen kann. Vermutlich kann die Pflanze mit Hilfe von Enzymen solche Reduktionen durchführen, wenigstens sind von namhaften Forschern wie Robinson und Schöpf in der Morphinreihe Hydrierungen als wahrscheinlich bezeichnet worden. Somit darf man die Entstehung von kohlenstoffmethylierten tertiären

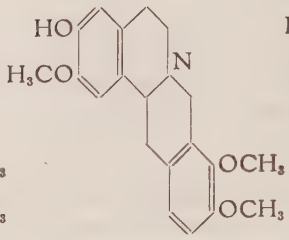
[42]) Chem. Zentralblatt 1926. II. 2727.

Basen aus den quartären Basen als nicht ganz unwahrscheinlich ansehen.

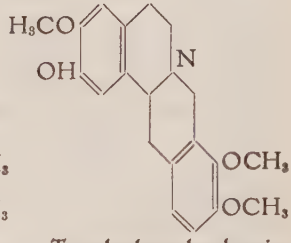
Tertiäre Basen, die am Kohlenstoffatom 4 methyliert sind, konnten nun häufiger beobachtet werden. Besonders reichhaltig an solchen Körpern sind die Corydalisarten. Im folgenden sind die entsprechenden nichtmethylierten und methylierten Basen untereinandergeschrieben.



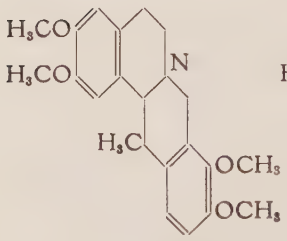
Tetrahydropalmatin.



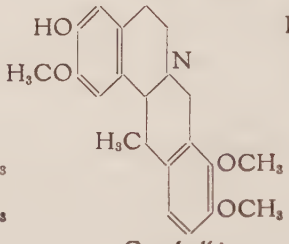
Tetrahydrojatrorrhizin.



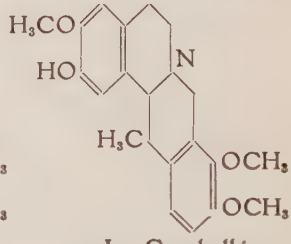
Tetrahydrocolumbamin.



Corydalin.



Corybulbin.



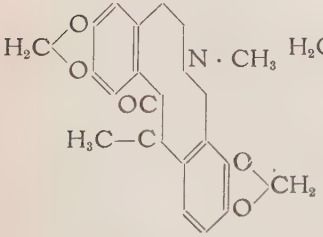
Iso-Corybulbin.

Bei Betrachtung der Formeln dieser 6 Alkaloide, die sämtlich in Corydalis cava aufgefunden wurden, muß man zu der Überzeugung kommen, daß die oberen 3 Alkaloide in genetischem Zusammenhang zu den 3 unteren stehen. Zunächst wird man geneigt sein anzunehmen, daß die Pflanze durch direkte Methylierung die oberen in die unteren verwandeln kann. Bei genauer Überlegung erscheint aber eine solche direkte Umwandlung unwahrscheinlich. Wir wissen zwar nicht genau, welche Methylierungsmittel der Pflanze zur Verfügung stehen, dürfen aber wohl den Formaldehyd als pflanzeneigenen Stoff in bevorzugter Weise in Betracht ziehen. Nun gelingt es aber nicht, wie im Anfang dieser Arbeit am Beispiel des Tetrahydroberberins gezeigt wurde, durch Einwirkung von Formaldehyd selbst bei drastischen Bedingungen die geringste Reaktion zu erzielen. Selbstverständlich kann man sich auf den Standpunkt stellen, daß die Pflanze Reaktionen, die wir in vitro nicht durchführen können, mit Hilfe von Enzymen doch bewerkstelligt. Es liegt aber zu einer solchen Annahme dann keine Berechtigung vor, wenn es möglich ist, experimentell einen Weg aufzufinden, der auch für die Pflanze gangbar ist. Ich möchte deshalb die Ansicht vertreten, daß die methylierten tertiären Basen nicht durch direkte Methylierung in der Pflanze gebildet wer-

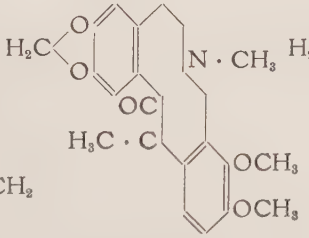
den, sondern daß die Methylierung bei den quartären Basen erfolgt. Leider sind bei Corydalis cava die quartären Basen noch nicht näher untersucht. Gelingt es, die den obigen 6 Alkaloiden entsprechenden 6 quartären Basen aufzufinden, so dürfte diese Tatsache sehr zu Gunsten meiner Hypothese sprechen.

Aus Corydalis cava sind außer den oben angeführten methylierten Basen noch 2 weitere Alkaloide isoliert worden, die am gleichen Kohlenstoffatom eine Methylgruppe tragen. Es handelt sich um 2 Zehnerringalkaloide, Corycavin und Corycavidin. Daneben kommt auch in einer anderen Corydalisart (Corydalis ambigua) Protopin vor. Hier scheint nun vom chemischen Gesichtspunkt aus eine direkte Methylierung besonders leicht möglich, denn das Protopin enthält eine Methylengruppe, deren Wasserstoffatome durch die Nachbarschaft eines Phenylrestes und einer Carbonylgruppe hervorragend beweglich sein sollten. Es war also naheliegend, an diesen Alkaloiden eine direkte Methylierung mittels Formaldehyd zu probieren. Für diese Versuche wurde nun nicht Protopin, sondern Kryptopin verwandt, das uns in größerer Menge zur Verfügung stand. Bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Kryptopin sollte man die Bildung von Corycavidin oder eines Methylenproduktes von der Formel LIV erwarten. Beides war nicht der Fall. Formaldehyd wirkt in verdünnter essigsaurer Lösung in der Kälte und bei mäßiger Wärme auf Kryptopin überhaupt nicht ein. Diese Tatsache scheint meines Erachtens eine wesentliche Stütze für die Hypothese zu sein, daß die Methylierungen in der Pflanze über die quartären Basen mit Hilfe von Formaldehyd vorgenommen werden.

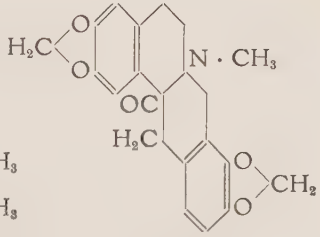
Zum Schluß darf vielleicht noch die Frage aufgeworfen werden, warum entstehen in der einen Pflanze Methylierungsprodukte und in der anderen nicht? Es wäre denkbar, daß die Wasserstoffionenkonzentration in den Pflanzenzellen diesen Unterschied bedingt. Bei stärkerer Wasserstoffionenkonzentration könnten Methylprodukte auftreten, da bei unserer Reaktion eine starke pH-Abhängigkeit festgestellt wurde. Interessant wäre es, die entsprechenden Pflanzen auf ihre Wasserstoffionenkonzentration zu untersuchen. Jedoch könnten solche Versuche nicht ganz eindeutig sein, da die verschiedenen Zellen in ein und derselben Pflanze starke pH-Unterschiede aufweisen.



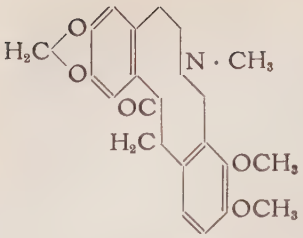
Corycavin.



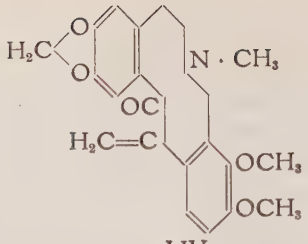
Corycavidin.



Protopin.



Kryptopin.



LIV.

Die Resultate dieser Arbeit können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Eine Synthese des Homochelidonins vom Berberin ausgehend scheint große Schwierigkeiten zu bieten, da die Darstellung des Phenylacetaldehyds auf dem skizzierten Weg nicht gelang. Da der als Zwischenprodukt erhaltene Benzaldehyd keine Aldolkondensation eingeht, scheint eine Synthese im Sinne des von v. Bruchhausen und Bersch angenommenen Wegs der phylogenetischen Entstehung nicht wahrscheinlich zu sein.

Beim Tetrahydroberberin konnten 2 Formen aufgefunden werden, die infolge Mangels an Beweisen nicht als Diastereoisomere, sondern als Polymorphe gelten müssen.

Beim Einwirken von Formaldehyd auf Berberin entsteht unter physiologischen Bedingungen glatt 4-Methylberberin. Diese eigenartige Methylierung am Kohlenstoffatom läßt die Annahme berechtigt erscheinen, daß Formaldehyd in der Pflanze als Methylierungsmittel eine besondere Rolle spielt. Es wäre interessant, die Einwirkung von Formaldehyd auf andere quartäre Basen näher zu untersuchen.

Praktischer Teil.

Darstellung des Platin-Iridiumoxyds.

2,2 gr Platinchlorid und 0,2 gr Iridiumchlorid wurden in 5 ccm Wasser gelöst. Mit dieser Lösung wurden in einem Porzellantiegel 30 gr reinsten Natriumnitrats angefeuchtet. Zum Verdampfen des Wassers wurde dieses Gemisch mit kleiner Flamme unter dauerndem Rühren erwärmt. Danach wurde die trockene Masse unter Umrühren vorsichtig auf 300° erhitzt, und 10 Minuten auf einer 310° nicht übersteigenden Temperatur gelassen. Dann wurde noch solange auf 360° erhitzt, bis keine braunen Dämpfe mehr entwichen. Die erstarrte Schmelze wurde in warmem Wasser gelöst, der Niederschlag von Platin-Iridiumoxyd dekantierend ausgewaschen und schließlich abgesaugt und der braunschwarze Niederschlag im Exsikkator getrocknet. Ausbeute 1,8 gr.

Darstellung des Tetrahydroberberins durch katalytische Reduktion mit Platinoxyd.

10 gr des nach Vorschrift von Gaze (Arch. 1890. 607) bereiteten Acetonberberins wurden in Eisessig heiß gelöst, um das freiwerdenden Aceton zu verjagen. Nach dem Erkalten wurde die Lösung, zusammen mit einer Anschwemmung von 0,4 gr Platinotyd in einigen ccm Eisessig in die Schüttelapparatur gebracht. Nach $1^1/_2$-stündigem Schütteln in der Wasserstoffatmosphäre war die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand gekommen. Die vom Katalysator abfiltrierte, fast farblose Lösung wurde mit Ammoniak versetzt und die Fällung in Äther geschüttelt, und nach dem Einengen zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle der ersten Fraktion schmolzen bei 167°, die der zweiten bei 168,5°. Ausbeute: 6 gr erste Fraktion, 2 gr zweite Fraktion.

Bei dieser Hydrierung sowie auch bei den folgenden war in den ersten 10—15 Minuten keine Wasserstoffaufnahme festzustellen. Die angegebenen Zeiten beziehen sich auf den Beginn der Hydrierung, nicht auf den Anfang des Schüttelns.

Ein zweites Mal wurden 10 gr Acetonberberin in verdünnter Phosphorsäure gelöst, — um das Erwärmen des Hydriergutes beim Fällen mit Ammoniak zu vermeiden —. Das Tetrahydro-

berberinphosphat kann allerdings kristallin ausfallen, aber durch gelindes Erwärmen wieder in Lösung gebracht werden. Auch hier war die Wasserstoffaufnahme in $1^1/_2$ Stunden beendigt. Die Aufarbeitung erfolgte genau so wie bei dem ersten Mal, jedoch wurde das Tetrahydroberberin fraktioniert kristallisiert. Es wurden 4 Fraktionen erhalten:

Fraktion	I	II	III	IV
F.P.	167°	168°	169,5°	167,5°
Ausbeute	4 gr	1,3 gr	1,6 gr	1,1 gr

Hydrierung des Berberins mit Platin-Iridiumoxyd.

10 gr Acetonberberin wurden wie oben heiß in verdünnter Phosphorsäure gelöst. Die kalte Lösung wurde mit 0,3 gr Platin-Iridiumoxyd als Katalysator in der Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die benötigten 1380 ccm Wasserstoff waren im Verlauf einer Stunde aufgenommen worden. Die Aufarbeitung erfolgte analog den vorhergehenden. Die Kristallisationen wurden auf 4 Fraktionen verteilt.

Fraktion	I	II	III	IV
F.P.	167°	169,5°	169°	168°
Ausbeute	5,2 gr	1,2 gr	0,7 gr	0,9 gr

Die Hydriergeschwindigkeit scheint also keinen nennenswerten Einfluß auf die Entstehung der α- oder β-Form des Tetrahydroberberins zu haben. Denn in dem ersten Versuch mit Platinoxyd sind zwar die mittleren, höherschmelzenden Fraktionen der Menge nach größer, dagegen ist bei der Hydrierung mit Mischkatalysator in den mittleren Fraktionen die Ausbeute kleiner, jedoch der Schmelzpunkt höher.

Bei einer weiteren Hydrierung von 10 gr Acetonberberin mit Platinoxyd in Eisessig wurde die bei der Aufarbeitung gewonnene ätherische Lösung zur Entfernung etwa mitgerissener Essigsäure mit Natriumcarbonatlösung geschüttelt und dann erst zur fraktionierten Kristallisation gebracht. Dabei erschienen dann zuerst Mischkristalle und dann die reine α-Form.

Fraktion	I	II	III	IV
F.P.	169°	168,5°	167,5°	167°
Ausbeute	3,2 gr	2,2 gr	1,5 gr	1,0 gr

Darstellung des Tetrahydroberberinjodmethylats bzw. -Methohydroxyds.

20 gr Tetrahydroberberin wurden in Aceton gelöst und mit 12 ccm Jodmethyl am Rückflußkühler 1 Stunde gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der gelblich gefärbte Rückstand auf dem Wasserbad mit Wasser aufgenommen und unter Zugabe von Silberoxyd unter häufigem Umrühren erwärmt.

Vom entstandenen ungelösten Silberjodidniederschlag wurde abfiltriert und die Lösung des gebildeten Methohydroxyds auf 200 ccm eingeengt.

Darstellung der Vinylseitenkettenbase.

Die vorhin erhaltene Lösung des Methohydroxyds wurde nach der Angabe von Pyman (Soc. 103. 817—837) auf dem Drahtnetz zum Sieden erhitzt und zur Vermeidung des öfteren Eindampfens mit 20 gr festem Kaliumhydroxyd verkocht. Dabei schied sich ein braunes Öl ab, das nach dem Erkalten fest und herausgenommen wurde. Die zurückbleibende Lösung wurde noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Aus Alkohol umkristallisiert erschien die Vinylseitenkettenbase in weißen Kristallen, die bei 111° schmolzen. Ausbeute 16 gr.

Diese Darstellungsweise der Vinylseitenkettenbase hat den Vorteil, daß sie schneller zum Ziel führt bei gleicher Ausbeute, wie sie Pyman angibt.

Oxydation obiger Desbase zur Aldehydbase XXXVIII.

16 gr der Desbase wurden in verdünnter Phosphorsäure gelöst. Durch die Lösung wurde 2½ Stunden lang 6%iges Ozon geleitet. In dieser Zeit sollte die berechnete Menge aufgenommen sein. Zur Entfernung etwa gleichzeitig entstandener Aminoxyde wurde nach dieser Zeit durch die Lösung Wasserstoff, bei Anwesenheit von Palladium-Bariumsulfat geleitet (½ Stunde). Die filtrierte klare Lösung wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und das Ausgefallene in Äther geschüttelt. Die ätherische Lösung schied nach dem Einengen weiße, kleine Nadelbüschel ab, die bei 145° schmolzen. Diese Kristalle lösten sich in Bisulfitlauge ziemlich leicht. Eine Lösung der Kristalle in Alkohol gab mit Fuchsinschwefliger Säure keine Rotfärbung. Auch die Reaktion mit Hippursäure-Essigsäureanhydrit nach Rodinow und Korolew (Zeitschrift f. a. Ch. 1929. 1091) blieb aus. Dagegen bildete der Körper mit Hydroxylamin ein Oxim.

Die Elementaranalyse brachte folgende Ergebnisse:

4,902 mg Substanz: 12,150 mg CO_2 2,58 mg H_2O
4,829 mg Substanz: 11,920 mg CO_2 2,51 mg H_2O

$C_{20}H_{21}O_5N$ (355,2)

Ber.: C = 67,57% H = 5,9 %
Gef.: C = 67,61% H = 5,89%
Gef.: C = 67,64% H = 5, 84%.

Oxim des Aldehyds.

0,2 gr Aldehyd wurden in Alkohol gelöst. Andererseits wurden 0,1 gr Hydroxylaminchlorhydrat und 0,05 gr Natriumcarbonat in einer Alkohol-Wassermischung gelöst, und beide Lösungen ver-

einigt auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten schieden sich Kristalle ab, die nach dem Trocknen bei 188° schmolzen. Die Verbrennung hatte folgende Ergebnisse:

4,864 mg Substanz: 11,480 mg CO_2 2,710 mg H_2O
5,191 mg Substanz: 12,250 mg CO_2 2.790 mg H_2O

$C_{20}H_{22}O_5N_2$

Ber.: C = 64,88% H = 5,94%
Gef.: C = 64,95% H = 6,29%
Gef.: C = 64.85% H = 6,06%.

Nitrostyrol des Aldehyds.

1 Teil Aldehyd, in Methylalkohol gelöst, wurde mit 1 Teil Nitromethan vermischt und unter Kühlung in kleinen Anteilen mit einem Gemisch von 1 Teil Kaliumhydroxyd in 1 Teil Wasser und 2 Teilen Methylalkohol versetzt. Nach längerem Stehen wurden 12 ccm verdünnte Schwefelsäure zugegeben und vom ausgefallenen Natriumsulfat abfiltriert. Der Methylalkohol wurde abdestilliert. Die klare gelbe Lösung wurde mit Ammoniak genau neutralisiert. Dabei entstand eine Fällung, die in Äther geschüttelt wurde. Der gut kristallisierende Rückstand schmolz bei 155°—156° unter Zersetzung.

Bei einer zweiten Darstellung wurde nach dem Ansäuren mit Schwefelsäure mit Natronbicarbonat genau neutralisiert und das Ausgefallene abgesaugt. Die Fällung schmolz bei 96° und zersetzte sich bei 126°.

Beide Male löste sich das Produkt in einem Überschuß von Lauge wieder auf. Nach vorsichtigem Ansäuern erschien die Fällung wieder.

Eine weitere Darstellung auf demselben Weg ergab ein Produkt, das bei 176° schmolz. Beim Erwärmen des Reaktionsgemisches auf etwa 50° verharzte das ganze Produkt und war aus Äther nicht kristallin zu erhalten. Die Verbrennungen waren vollkommen undurchsichtig.

4,955 mg Substanz: 9,450 mg CO_2 2,53 mg H_2O
4,615 mg Substanz: 9,485 mg CO_2 2,350 mg H_2O
4,947 mg Substanz: 10,135 mg CO_2 2,490 mg H_2O

$C_{21}H_{22}O_6N_2$

Ber.: C = 63,28% H = 5,57%
Produkt 126°: Gef.: C = 52,04% H = 5,71%
Produkt 176°: Gef.: C = 56,08% H = 5,70%
Produkt 150°: Gef.: C = 55,90% H = 5,63%.

Kondensationsversuche der Aldehydgruppe mit der Methylengruppe

a) Behandlung mit 40%iger Kalilauge.

0.4 gr Aldehyd wurden 2 Std. mit 40% Kalilauge unter Rückfluß gekocht. Der Aldehyd war dabei nicht gelöst worden. Nach

dem Erkalten mit Wasser verdünnt, wurde das Gemisch mit Äther geschüttelt. Die ätherische Lösung schied feine Nadelbüschel aus, die bei 145° schmolzen und mit dem Aldehyd keine Depression ergaben.

b) Behandlung mit 20%iger Salzsäure.

0,5 gr Aldehyd wurden unter Rückfluß mit 20% Salzsäure 2 Stunden gekocht. Die Lösung wurde nach dem Erkalten mit Wasser verdünnt. Dabei entstand eine ganz geringe Fällung, die abgesaugt und nicht näher untersucht wurde. Das Filtrat wurde ammoniakalisch gemacht und die Fällung in Äther geschüttelt. Der Rückstand dieser ätherischen Lösung wurde in Methylalkohol aufgenommen und zur Kristallisation gebracht. Der Schmelzpunkt der Kristalle lag bei 145° und gab mit dem Aldehyd keine Depression.

c) Kondensation mit Natriumäthylat.

0,5 gr Aldehyd wurden mit 20 ccm 2,5% Natriumäthylat ½ Stunde am Rückflußkühler auf dem Wasserbad gekocht, da der Aldehyd bei einem ersten Ansatz in der Kälte unangegriffen geblieben war. Nach dem Erkalten wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Ammoniak gefällt. Nach dem Schütteln mit Äther, in dem sich die Fällung löste, konnte der Rückstand dieser Lösung nicht kristallisiert erhalten werden. Er bestand vielmehr aus braunen harzigen Massen.

d) Kondensation mit Malonsäure.

0,5 gr Aldehyd, 0,5 gr Malonsäure wurden in 5 ccm Pyridin mit 2 Tropfen Piperidin auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit Natronlauge versetzt und die Lösung zur Entfernung des Pyridins mit Äther geschüttelt. Die wässerige Lösung wurde mit Schwefelsäure schwach angesäuert und nacheinander mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt. Die Rückstände beider Auszüge konnten nicht kristallin erhalten werden (Harz).

Die schwefelsaure Lösung wurde mit Ammoniak neutralisiert und erneut mit Chloroform geschüttelt. Nach dem Abdestillieren hinterblieben einige rotgefärbte Kristalle, die einen äußerst unscharfen Schmelzpunkt hatten, aber in Anbetracht der geringen Menge nicht umkristallisiert werden konnten.

Eine weitere Darstellung wurde versucht und das Pyridin im Vakuum abdestilliert. Zur Zersetzung der Malonsäure wurde das Reaktionsgemisch im Ölbad bei 130°—140° im Vakuum erhitzt. Der rote Rückstand löste sich spielend leicht in verdünnter Schwefelsäure. Beim Neutralisieren dieser Lösung entstand eine Fällung, die in Äther geschüttelt wurde. Nach dem Abdestillieren blieben braune, harzige Massen zurück, die aus keinem Lösungsmittel kristallisiert erhalten werden konnten.

Auch der Ersatz des Pyridins durch Essigsäureanhydrid in den vorstehenden Versuchen führte nicht zum Ziel, da beim Ausschütteln nur harzige Produkte gewonnen werden konnten.

e) Kondensation mit Malonsäure-diäthylester.

0,3 gr Aldehyd wurde in 5 ccm Ester gelöst und im Ölbad auf 110° erhitzt. Die Lösung wurde rasch braun. Der Ester wurde im Vakuum abgezogen. Nach dem Erkalten wurde der trockene Rückstand in 96% Alkohol gelöst, dieser hinterließ aber nur ein braunes, harziges Produkt.

Gewinnung der β-Form des Tetrahydroberberins.

Es wurde zunächst versucht, aus den Mischkristallisationen vom Schmelzpunkt 168°—169,5° die β-Form (171°) des Tetrahydroberberins durch Umkristallisieren zu gewinnen. Diese Fraktionen wurden dazu in Methylalkohol heiß gelöst und fraktioniert kristallisiert. Die erhaltenen Fraktionen zeigten aber einen Schmelzpunkt von 167°, während die angewandten Mischkristallisationen nicht mehr aufzufinden waren. Es war also auf diesem Weg unmöglich, eine Trennung in die α- und β-Form herbeizuführen. Schmilzt man aber die α-Form nach dem Erstarren noch einmal, so zeigt sich, daß der Schmelzpunkt der Substanz auf 170,5° gestiegen war. Damit war ein einfacher Weg gefunden, zu der β-Form des Tetrahydroberberins zu gelangen.

Darstellung der β-Form des Tetrahydroberberins.

1 gr Tetrahydroberberin (167°) wurde in einer Glasröhre unter Hochvakuum eingeschmolzen, um eine Oxydation durch den Luftsauerstoff auszuschließen. Die so vorbereitete Substanz wurde nun im Ölbad auf 185° erhitzt. Nach dem Erstarren wurde die Schmelze herausgekratzt, da es sich gezeigt hatte, daß durch Herauslösen mit heißem Methylalkohol die α-Form sich zurückbildet. Das so erhaltene Produkt hatte einen Schmelzpunkt von 170,5° bis 171°.

Versuch der vergleichenden Spaltung an α- und β-Tetrahydroberberin (167° u. 171°).

Je genau 0,6 gr α- und β-Tetrahydroberberin wurden in 50 ccm Alkohol und 30 ccm Wasser unter vorsichtigem Erwärmen auf 60° gelöst und mit je 0,6 gr Bromcamphersulfosäure in 10 ccm Wasser versetzt. Im Vakuumexsikkator wurden beide Lösungen der Kristallisation überlassen. Je 0,6 gr der ausgeschiedenen und abgesaugten Kristalle wurden in 10 ccm Chloroform gelöst und polarisiert. Die Kristallösung des α-Tetrahydroberberins zeigte eine Drehung von $\alpha = -0{,}30$ und die des β-Tetrahydroberberins eine solche von $\alpha = -0{,}25°$. Da die Kristalle nur abgesaugt und nicht nachgewaschen worden waren, ist eine Erklärung für den Unter-

schied von 0,05 in der vielleicht anhaftenden Mutterlauge zu suchen. Die Mutterlaugen zeigten die gleiche Drehung von + 0,50. Der oben gefundene Unterschied in der Drehung war zu gering, um irgendwelche Schlüsse daraus ziehen zu können.

Darstellung der β-Form des Canadins.

Das von der Firma Merck-Darmstadt erhaltene Roh-Canadin wurde über das Nitrat gereinigt. Das so erhaltene reine Canadin schmolz bei 133°.

1 gr Canadin wurde wie vorhin beim Tetrahydroberberin im Ölbad im Vakuum auf 145° erhitzt. Nach dem Erstarren zeigte die Schmelze einen scharfen Schmelzpunkt von 142°. Ein Umkristallisieren ist auch hier nicht zu empfehlen, da in allen Fällen Canadin vom F.P. 133° zurückgebildet wurde.

0,282 gr α-Canadin und 0,281 gr β-Canadin wurden in je 10 ccm Chloroform gelöst und im 1-dcm-Rohr die Drehung gemessen. Dabei zeigte das „α"-Rohr eine Drehung von

$$\alpha = -8{,}38 \qquad [\alpha]^D = -297{,}1$$

und das „β"-Rohr eine solche von

$$\alpha = -8{,}38 \qquad [\alpha]^D = -298{,}2.$$

Diese Werte aber entsprechen der von Gadamer für Canadin angegebenen spezifischen Drehung von $[\alpha]^D = -298°$. Es war also kein Unterschied in der Drehung vorhanden.

Darstellung der Canadinbrommethylate.

Je 0,3 gr α- und β-Canadin wurden in je 50 ccm flüssigem Brommethyl gelöst und der Überschuß bei Zimmertemperatur verdunstet. Die farblosen Kristalle wurden in Chloroform gelöst und folgende Werte gemessen (grüne Hg-Linie).

α-Canadinbrommethylat: 0,3234 gr
$\alpha = 4{,}71 \qquad [\alpha] = 145{,}64$

β-Canadinbrommethylat: 0,3942 gr
$\alpha = 5{,}72 \qquad [\alpha] = 145{,}1.$

Auch hier war kein Unterschied in der Drehung.

Einwirkung von Formaldehyd auf Dihydroberberin.

1 gr Dihydroberberin nach Vorschrift von Freund und Fleischer (Ann. d. Ch. 409. 229) dargestellt, wurde in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 5 ccm Formalinlösung versetzt. Diese Mischung wurde in einer Druckflasche 4 Stunden lang im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der überschüssige Formaldehyd durch Erhitzen vertrieben. Diese Lösung wurde mit Platin-Iridiumoxyd als Katalysator in der Wasserstoffatmosphäre solange geschüttelt, bis keine Aufnahme mehr erfolgte, was nach 7 Stunden derFall war. Es wurden 170 ccm Wasserstoff aufgenommen, etwas weniger als die berechnete Menge. Die nunmehr fast

farblos gewordene Flüssigkeit wurde vom Katalysator abfiltriert und in einer Kältemischung mit Ammoniak gefällt. Die Fällung wurde nach kurzem Stehen von der Flüssigkeit getrennt. Das Filtrat gab mit Mayers Reagens nur noch eine ganz schwache Trübung, die Base war also vollkommen tertiär geworden.

Der Niederschlag wurde nach dem Trocknen mit absolutem Alkohol ausgekocht, in dem sich das Isomere 4-Methyltetrahydroberberin lösen sollte, gemäß der Vorschrift von Freund und Fleischer. Das Ungelöste wurde in heißem Alkohol und Chloroform aufgenommen und zur Kristallisation gebracht. Dabei schieden sich feine, fast farblose Nädelchen ab, die einen scharfen Schmelzpunkt von 211° zeigten. Der Mischschmelzpunkt mit 4-Methyltetrahydroberberin 212° ergab keine Depression. Ausbeute 0,5 gr.

Die Lösung in absolutem Alkohol wurde längere Zeit stehen gelassen. Dabei schieden sich amorphe Massen ab, in denen einige Kristalle erschienen. Diese wurden ausgelesen und zeigten einen Schmelzpunkt von 165°, konnten aber in Anbetracht der geringen Menge nicht mehr umkristallisiert werden. Der Menge nach entsprachen diese amorphen Massen den fehlenden 50%.

Einwirkung von Formaldehyd auf Berberin.

1,5 gr Acetonberberin wurden in 7 ccm Eisessig gelöst, mit 5 ccm Formalinlösung versetzt und wie beim Dihydroberberin geschildert erhitzt und nach dem Erkalten hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte hier noch langsamer, sodaß erst nach 12-stündigem Schütteln 170 ccm Wasserstoff aufgenommen worden waren.

Die Aufarbeitung erfolgte analog der vorher beschriebenen. Nur löste sich die gesamte Fällung in Alkohol und erschien nach kurzem Einengen in feinen Nadeln wieder, die bei 212° schmolzen und in Mischung mit 4-Methyltetrahydroberberin keine Depression zeigten. Ausbeute 0,6 gr.

Aus den Mutterlaugen waren auch hier ziemliche Mengen amorphe Basen erhalten worden, die infolge ihres schwarzen und harzigen Charakters nicht näher untersucht wurden.

Da die Vermutung bestand, daß die harzigen Produkte durch den überschüssigen Formaldehyd bedingt wären, wurde bei einem zweiten Ansatz die Aufarbeitung so vorgenommen, daß der Formaldehyd zunächst ebenfalls auf dem Wasserbad vertrieben und die letzten Reste durch Erhitzen mit Ammoniak entfernt wurden. Nach dem Ansäuern erfolgte dann die Hydrierung. Die Ausbeute an 4-Methyltetrahydroberberin war aber trotzdem analog der obigen.

Einwirkung von Benzaldehyd auf Berberin.

1 gr Acetonberberin wurde nach der bereits mehrfach erwähnten Methode in essigsaurer Lösung mit 2 ccm frischdestilliertem Benzaldehyd erhitzt. Der überschüssige Benzaldehyd wurde nach

dem Verdünnen mit Wasser mit Äther ausgeschüttelt. Die zurückbleibende Lösung wurde nach der bekannten Methode von Gaze in das Acetonberberin übergeführt. Beim Fällen mit Natronlauge entstand neben harzigen Produkten ein Öl, das erst nach längerem Stehen im Eisschrank kristallisierte. Nach dem Umlösen aus Aceton wurde dieses vermutliche 1-Aceton-4-benzylberberin mit Platinoxyd hydriert. Beim Aufarbeiten des Hydrierungsproduktes ergab sich aber, daß der Benzaldehyd nicht angegriffen hatte, da ein Tetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 167° erhalten worden war.

Dasselbe Ergebnis hatten Versuche mit Acetaldehyd oder m-Nitrobenzaldehyd und Berberin. Auch hier war keine Reaktion festzustellen.

Versuche unter „physiologischen Bedingungen".

Darstellung von 4-Methylberberin durch Kondensation von Berberin mit Formaldehyd in Lösungen mit einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration.

Je 1 gr Acetonberberin wurde in je 100 ccm Essigsäure-Natriumacetatpuffergemisch von bestimmter Wasserstoffionenkonzentration gelöst (Zur Vertreibung des Acetons wurden die Lösungen auf dem Wasserbad kurz erwärmt.) und zwar enthielt Lösung 1 ein pH von etwa 4, Lösung 2 ein solches von 5 und Lösung 3 ein solches von 6. Dabei wurde aber die stark basische Eigenschaft des Berberins nicht berücksichtigt, sodaß wohl die saure Reaktion der Lösung etwas herabgedrückt wurde und infolgedessen nur ungefähr den oben angegebenen pH-Wert hatte.

Zu diesen Lösungen wurden nun 10 ccm einer 1/10 molaren Formalinlösung gegeben und zwei Tage lang gut verschlossen im Dunkeln stehen gelassen. Nach dieser Zeit erfolgte die Aufarbeitung der einzelnen Lösungen:

Lösung I wurde in 2 gleiche Teile geteilt. Der erste Teil wurde nach der bekannten Methode mit Platinoxyd als Katalysator hydriert. Aus der Fällung des Hydrierungsproduktes konnte ein 4-Methyltetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 211° in der bekannten Ausbeute erhalten werden (0,3 gr).

Der II. Teil wurde mit einer kaltgesättigten Pikrinsäurelösung versetzt, die die Base als Pikrat quantitativ abschied. Das Pikrat wurde getrocknet und zeigte einen scharfen Schmelzpunkt von 240°, der sich auch durch Umkristallisieren nicht änderte. Pikrinsäure scheidet also die Base sofort schmelzpunktsrein ab. Ein Mischschmelzpunkt mit Berberinpikrat, das bei 237° scharf schmilzt, ergab eine Depression auf 223°. Eine Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmung ergab eindeutig die Werte für ein Methylberberinpikrat:

4,672 mg Substanz: 9,560 mg CO_2 1,610 mg H_2O
4,617 mg Substanz: 9,460 mg CO_2 1,570 mg H_2O

$C_{27}H_{22}O_{11}N_4$

Ber.: C = 56,00% H = 3,84%
Gef.: C = 55,84% H = 3,86%
Gef.: C = 55,90% H = 3,81%.

Lösung II wurde nun in der Gesamtheit als Pikrat gefällt und zeigte einen Schmelzpunkt von 240°, der in Mischung mit dem 4-Methylberberinpikrat keine Depression ergab.

Dagegen zeigte Lösung III, daß in dieser Lösung keine Reaktion stattgefunden hatte. Das Pikrat schmolz hier bei 237°, der Mischschmelzpunkt mit Berberinpikrat ergab keine Depression. Eine Hydrierung eines zweiten Ansatzes der gleichen Konzentration mit Platinoxyd als Katalysator ergab reines Tetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 167°.

Kondensation von Dihydroberberin mit Formaldehyd.

Aus reinstem Dihydroberberin wurde mit einer Pufferlösung von pH = 4 eine etwa 1/40 molare Lösung hergestellt und diese mit 1/10 molaren Formaldehydlösung im Überschuß versetzt. Nach zweitägigem Stehenlassen wurde mit Pikrinsäure gefällt. Das Pikrat schmolz bei 226°. Schon nach einmaligem Umkristallisieren konnte ein Pikrat erhalten werden, das bei 240° schmolz und mit 4-Methylberberinpikrat keine Depression ergab. Das schwerer lösliche Pikrat, das auf dem Filter zurückblieb, konnte als Berberinpikrat vom Schmelzpunkt 237° identifiziert werden. Der Menge nach verhielten sich beide Pikrate 240° und 237° wie 1 : 5.

Bei diesem Versuch wurde darauf geachtet, daß das Dihydroberberin möglichst wenig mit Luft in Berührung kam. Daher wurde die Lösung unter Durchleiten von Stickstoff vorgenommen. Trotzdem wurde Berberinpikrat zum Schluß erhalten, was nur auf Oxydation beim Umkristallisieren zurückzuführen ist (siehe theoretischer Teil).

Behandlung von Kryptopin mit Formaldehyd.

1 gr Kryptopin wurde in 100 ccm Essigsäure-Natriumacetatpuffergemisch von pH = 4 gelöst und mit 1/10 molaren Formaldehydlösung im Überschuß versetzt. Nach mehrtägigem Stehen wurde die Lösung mit Ammoniak gefällt, die Fällung in Äther geschüttelt und dieser verdampft. Es konnte praktisch quantitativ das Kryptopin wiedergewonnen werden.

Bei einem zweiten Versuch wurde die Lösung des Kryptopins im gleichen Puffergemisch mit Formaldehyd auf dem Wasserbad in geschlossener Flasche längere Zeit erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben und ergab ebenfalls unverändertes Kryptopin.

Die vorliegende Arbeit wurde während des Sommersemesters 1934 bis Wintersemester 1935/36 im Pharmazeutischen Institut der Universität Würzburg durchgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. v. Bruchhausen für die mir jederzeit gewährte Unterstützung meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Bersch verbindlichst für seine Beratung.

Lebenslauf.

Am 20. März 1910 wurde ich, Werner Seufert, als Sohn des Apothekers Fritz Seufert und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Fahrbach, zu Schwenningen a. Neckar geboren.

Nach dem Besuch der Oberrealschule in Schwenningen legte ich Ostern 1928 die Reifeprüfung ab. Nach zweijährige Tätigkeit als Apothekerpraktikant in Stuttgart bestand ich im Frühjahr 1930 das pharmazeutische Vorexamen. Danach arbeitete ich als Assistent 1 Jahr in Stettin und Frankfurt a. M. und bezog im Sommersemester 1931 die Universität Würzburg, wo ich im Frühjahr 1933 das pharmazeutische Staatsexamen ablegte. Nach halbjähriger Tätigkeit in der väterlichen Apotheke begann ich im Wintersemester 1933/34 mit der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit.